



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Maruska Dib Iamut

**Análise da ocorrência de alterações citopatológicas no canal anal em
mulheres com lúpus e lesões citopatológicas cervicais**

Rio de Janeiro

2021

Maruska Dib Iamut

**Análise da ocorrência de alterações citopatológicas no canal anal em mulheres com
lúpus e lesões citopatológicas cervicais**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

I11 Iamut, Maruska Dib.
 Análise da ocorrência de alterações citopatológicas no canal anal em mulheres
 com lúpus e lesões citopatológicas cervicais / Maruska Dib Iamut – 2021.
 78f.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade
de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico - Teses. 2. Colo uterino - Citopatologia - Teses.
3. Vírus do papiloma - Teses. 4. Neoplasias do ânus. I. Klumb, Evandro Mendes. II.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III.
Título.

CDU 616.5-002.525.2

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Maruska Dib Iamut

**Análise da ocorrência de alterações citopatológicas no canal anal em mulheres com
lúpus e lesões citopatológicas cervicais**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 21 de dezembro de 2021.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Sueli Coelho da Silva Carneiro

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Leila Cristina Soares Brollo

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Mirhelen Mendes de Abreu

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2021

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a Deus por ter me presenteado com os pais que tenho, Said e Anice Iamut, os quais são toda a minha força e porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Por tudo, ao professor Evandro Mendes Klumb, a pessoa que me tirou da zona de conforto de cirurgiã e me fez voltar a usar a minha mente. Gostaria de eternizar aqui que, me tendo como sua orientanda, ele não está lapidando um diamante bruto, ele está produzindo os elementos que ainda formarão o diamante. Também é de suma importância falar da admiração que tenho pela maneira carinhosa e atenciosa com que ele lida com todos os pacientes, independente de cor, credo, classe social ou orientação sexual. Sua humanidade é, para mim o motivo desta dissertação hoje.

À minha "anja da guarda" Marcela Lacerda, coautora de muitos trabalhos que ainda faremos juntas, se ela me aceitar, amiga e dona de uma paciência infinita com a minha pessoa.

Aos patologistas Mário Araújo Júnior (INCA) e Raquel Knupp (HUPE/UERJ), que sempre me estenderam as mãos, e a todos os profissionais da patologia. Sem eles eu jamais teria chegado até aqui.

À doçura e disposição da professora Jacyara Maria Brito Macedo e sua pupila, Amanda Chaves Pinto, do departamento de bioquímica, IBRAG/UERJ.

Também à professora da ginecologia Leila Cristina Brollo (HUPE/UERJ) que, como eu já havia mencionado a ela, fez meus olhos voltarem a brilhar para a pesquisa depois do período conturbado que todos vivemos entre 2020 e 2021.

Agradeço aos meus tutores da coloproctologia do HUPE/UERJ, Paulo Cesar de Castro Junior e Luiz Fernando Pedrosa Fraga, com os quais muito aprendi e muito me incentivaram nesta caminhada.

Com muito orgulho, aos meus eternos professores, Dr. Ivan Tramuja Costa e Silva (*in memoriam*) e Dra. Felicidad Santos Gimenez, da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), onde me graduei, responsáveis por me apresentar à coloproctologia, hoje minha sub especialização. Também foi através deles que tive meu primeiro contato com a pesquisa.

Meus sinceros agradecimentos a todas as pacientes envolvidas, as quais são o “ponto de partida” e motivo principal deste estudo. Jamais esquecendo das que, infelizmente, não estão mais presentes (*in memoriam*). Hoje, minha missão de vida se deve a elas, como mulher, como médica e, principalmente, como ser humano.

Muito, mas muito obrigada mesmo a todos vocês!

Você é o único representante do seu sonho na face da terra. Se isso não fizer você correr, nada vai.

Emicida

RESUMO

IAMUT, Maruska Dib. **Análise da ocorrência de alterações citopatológicas no canal anal em mulheres com lúpus e lesões citopatológicas cervicais.** 2021. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

O câncer anal é incomum e representa cerca de 0,5% entre todas as malignidades, sendo o carcinoma de células escamosas o tipo histopatológico mais comum. Este compartilha várias características com o câncer de colo uterino, sendo a principal delas a infecção pelo HPV como um fator necessário para seu desenvolvimento. Determinados grupos de risco apresentam maior incidência de câncer anal, como pacientes com HIV, história de neoplasias genitais, tabagismo e diagnóstico de doenças autoimunes ou que fazem uso de medicações imunossupressoras. Está estabelecido que pacientes com lúpus têm mais chances de desenvolver alterações citopatológicas cervicais que a população geral, porém não se sabe se o mesmo acontece no canal anal. Este estudo avaliou a ocorrência de alterações citopatológicas anais em pacientes com lúpus e alterações citopatológicas cervicais. Trata-se de estudo observacional, realizado no ambulatório de lúpus do Departamento de Reumatologia do HUPE/UERJ, onde 1222 pacientes são rotineiramente acompanhadas. Outros hospitais foram incentivados a encaminhar, para esta pesquisa, mulheres que apresentassem critérios de inclusão. Das 239 pacientes com LES entrevistadas, 13 foram encaminhadas para a coleta da citologia anal. 3 pacientes foram encaminhadas de outros serviços, somando-se 16 pacientes inclusas, das quais 9 (56,25%) apresentaram alterações citopatológicas anais, cinco (31,25%) tiveram exames citopatológicos sem alterações e 2 (12,5%) não tiveram resultados por apresentarem citologia insuficiente para análise. Pôde-se observar uma ocorrência de 56,25% de alterações citopatológicas anais em pacientes com lúpus e alterações citopatológicas cervicais. Das 9 pacientes que evoluíram com alterações citopatológicas anais, duas (22,22%) foram ASCUS, 3 (33,33%) foram ASC-H e 4 (44,44%) foram LSIL. Nenhuma apresentou HSIL. Novos estudos precisam ser incentivados para que, uma vez confirmado o aumento da incidência destas alterações, seja possível aplicar métodos de rastreio para as pacientes do grupo de risco e assim evitar a progressão destas lesões para o câncer anal invasivo.

Palavras-chave: Câncer anal. Carcinoma escamo celular anal. Lúpus eritematoso sistêmico.

Papilomavirus humano. Alterações citopatológicas.

ABSTRACT

IAMUT, Maruska Dib. **Analysis of the occurrence of cytopathological alterations in the anal canal in women with lupus and cervical cytopathological lesions**. 2021. 78 p.
Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.

Anal cancer is rare and accounts for only approximately 0.5% of all malignancies, with squamous cell carcinoma being the most common histopathological type. It shares several characteristics with cervical cancer, the main one being HPV infection as a necessary factor for its development. Certain risk groups have a higher incidence of anal cancer, such as patients with HIV, a history of genital neoplasms, smoking habit, and diagnosis of autoimmune diseases or those using immunosuppressive medications. Patients with lupus are more likely to develop cervical cytopathological changes than the general population, but whether this is also applicable to anal canal remains unclear. This study evaluated the occurrence of anal cytopathological alterations in patients with lupus and cervical cytopathological alterations. This observational study was conducted at the Lupus Clinic of the Department of Rheumatology, HUPE/UERJ, where 1222 patients are routinely followed up. Other hospitals were encouraged to refer women who met the inclusion criteria for this research. Of the 239 SLE patients interviewed, 13 were referred for anal cytology sample collection. Three patients were referred from other services, increasing the sample size to 16, among these, 9 (56.25%) had anal cytopathological alterations, 5 (31.25%) undergone cytopathological examination without alterations, and 2 (12.5%) had no results, presenting insufficient cytology assessment for analysis. It was possible to observe an occurrence of 56,25% of anal cytopathological alterations in patients with lupus and cervical cytopathological alterations. Of the 9 patients who developed anal cytopathological alterations, two (22.22%) were ASCUS, three (33.33%) were ASC-H and four (44.44%) were LSIL. None had HSIL. New studies need to be encouraged for potential development of screening methods to be adopted for patients in the risk group once increased incidence of these changes has been confirmed, thereby preventing the progression of these lesions to invasive anal cancer.

Keywords: Anal cancer, Anal squamous cell carcinoma, Systemic lupus erythematosus, Human papillomavirus, Cytopathological alterations.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Histórico de preventivos das pacientes entrevistadas	33
Tabela 2 –	Motivo de não terem feito o preventivo cervical nos últimos 2 anos	33
Tabela 3 –	Aspectos sociodemográficos das pacientes incluídas	35
Tabela 4 –	Manifestações clínicas do Lúpus	36
Tabela 5 –	Frequência dos fatores de risco clássicos para o câncer cervical, anal e infecção pelo HPV.....	37
Tabela 6 –	Resultados citopatológicos encontrados	38
Tabela 7 –	Associação entre os fatores de risco clássicos e os resultados dos exames citopatológicos cervicais e anais	39
Tabela 8 –	Comparação dos resultados citopatológicos anais encontrados em razão dos fatores de risco clássicos para o câncer anal	40
Tabela 9 –	Pacientes LES que desenvolveram câncer anal invasivo.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAR	Anuscopia de alta resolução
ACR	American College of Rheumatology
aPL	Anticorpos antifosfolipídeos
ASC	Atypical squamous cells
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance
AVE	Acidente vascular encefálico
AZA	Azatioprina
BILAG	British Isles Lupus Assesment Group
CEC	Carcinoma escamo celular
CFM	Ciclofosfamida
CI	Confidence Interval
DCV	Doenças cardiovasculares
DP	Desvio padrão
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Papilomavirus Humano
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
HT	Submetidas à histerectomia
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IBRAG	Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes
IDDC	Idade durante o diagnóstico do câncer anal
IMD	Imunomoduladores
IMS	Imunossupressores
INCA	Intituto Nacional do Câncer
INSS	Instituto Nacional de Seguro Social

IST	Infecções sexualmente transmissíveis
JCOL	Journal of coloproctology
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LSIL	Low grade squamous Intraepithelial Lesion
MMF	Micofenolato de mofetila
N/D	Não foi possível fazer diagnóstico
NIC	Neoplasias intraepiteliais cervicais
NL	Nefrite lúpica
NØ	Nunca fizeram exame citopatológico
RR	Risco relativo
RSA	Relações sexuais anais
S/A	Sem alterações
SLED	Systemic Lupus Erythematosus Disease
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLE-DAS	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UERJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
UFF	Universidade Federal Fluminense
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VSA	Vida sexual ativa

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
Mg	Miligramma
mmHg	Milímetros de mercúrio
mm	Milímetros
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
Nm	Nanômetro
cm	Centímetro
Kb	Quilobyte
/	Barra
*	Asterisco
Ø	Conjunto nulo

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	OBJETIVOS	13
1.1	Geral	28
1.2	Específicos	28
2	PACIENTES E MÉTODOS	29
2.1	Delineamento do estudo.....	29
2.2	Aspectos éticos	30
2.3	Coleta de dados clínicos.....	30
2.4	Coleta de citologia cervical e anal.....	31
2.5	Métodos estatísticos	32
3	RESULTADOS	33
3.1	Câncer anal invasivo	41
4	DISCUSSÃO.....	42
	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS.....	46
	APÊNDICE A – Entrevista de triagem	53
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido.....	54
	APÊNDICE C – Ficha clínica	56
	ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa	63
	ANEXO B - Comprovação de submissão do 1º artigo científico.....	68
	ANEXO C - Abstract publicado no Journal of Coloproctology (JCOL).....	78

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune. Seu desenvolvimento é resultado, dentre outros aspectos, da interação de fatores genéticos e ambientais, apresentando-se com distúrbios biológicos e anátomo-funcionais, de gravidade variável, em diversos órgãos e sistemas (BERTSIAS; SALMON; BOUMPAS, 2010). O conjunto das alterações próprias da doença e dos medicamentos empregados no tratamento desses pacientes determina um aumento significativo da morbimortalidade em comparação à esperada para a população geral (BERTSIAS; SALMON; BOUMPAS, 2010; FANOURIAKIS et al., 2021). O LES é mais comum em mulheres, afrodescendentes e latino-americanas, as quais também apresentam formas mais graves da doença em comparação às caucasianas. Devido a diagnósticos mais precoces, tratamentos mais eficazes e medidas de suporte, a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes têm aumentado, mesmo assim, a mortalidade é de 2 a 5 vezes maior que na população geral (FANOURIAKIS et al., 2021; SONG et al., 2018). Já foi observada a associação do lúpus com alguns tipos de neoplasias, como as hematológicas, principalmente as linfoproliferativas, de tireoide e das ginecológicas (BERNATSKY, Sasha et al., 2013; SONG et al., 2018; ZHANG et al., 2014). Apesar de poucos, alguns estudos observaram um aumento na incidência de câncer anal em pacientes com lúpus (DEY; KENU; ISENBERG, 2013; DREYER et al., 2011).

O tipo histológico mais comum de câncer anal é o carcinoma escamo celular (CEC) e, assim como no do colo uterino, seu desenvolvimento está relacionado a múltiplos fatores, sendo a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) a principal etiologia de ambos, o que faz com que o câncer anal tenha mais semelhanças com o de colo uterino do que com as neoplasias do trato digestivo (NELSON; BENSON, 2017; SUNG et al., 2021).

O risco aumentado de displasias cervicais, neoplasias ginecológicas e anais em pacientes com lúpus está relacionado ao aumento da prevalência de infecção pelo papilomavírus humano que participa da fisiopatologia destas neoplasias (DEY; KENU; ISENBERG, 2013; DREYER et al., 2011; KIM et al., 2015; ZARD et al., 2014). A prevalência de displasias cervicais é 7,2 vezes maior e a de lesões de alto e de baixo grau (neoplasias intraepiteliais I, II e III) 11,3 vezes maior em pacientes com LES em relação à da população geral (KLUMB, Evandro M et al., 2010).

Diferentemente do câncer de colo uterino, o número de estudos sobre alterações citopatológicas anais ainda é insuficiente para quantificar a prevalência de displasias e lesões

pré-malignas desta região em pacientes com lúpus, o que permite que tais alterações não sejam identificadas precocemente e progridam para o efetivo desenvolvimento de malignidades.

Partindo do pressuposto que o carcinoma de células escamosas cervicais e anais compartilham da história natural da doença, como a infecção pelo HPV e a progressão de displasias até o carcinoma invasor, acredita-se que a implementação de estratégias para detecção de alterações citopatológicas e o tratamento preventivo destas lesões possam reduzir a incidência de câncer anal, principalmente nos grupos de risco, como nos pacientes com lúpus, consequentemente aumentando as chances de cura e expectativa de vida (BERRY et al., 2014).

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e pode apresentar graus variáveis de gravidade, onde respostas adaptativas e imunológicas culminam devido a interação de genes e fatores ambientais. Danos teciduais causados pelos autoanticorpos são o motivo da alta morbidade, o que leva a uma mortalidade 2 a 5 vezes maior que a população geral. Depósitos de imunocomplexos podem ser observados na pele, articulações, músculos, rins, coração, pulmão, sistema nervoso central, entre outros, caracterizando o envolvimento do sistema imunológico como mecanismo central na fisiopatologia da doença (BERTSIAS; SALMON; BOUMPAS, 2010; FANOURIAKIS et al., 2021).

Aspectos clínicos

O lúpus pode apresentar-se de várias formas, com níveis de gravidade e períodos de atividade e remissão (TSELIOS, K et al., 2019). As principais manifestações clínicas são o rash cutâneo (malar, na maioria dos casos), artrite, alopecia ou crescimento anormal do cabelo, úlceras de mucosas (orais e nasais), vasculite sistêmica e muco-cutânea, serosites (peritonite estéril, pericardite e derrames pleurais). Exames laboratoriais podem evidenciar leucopenia, proteinúria, hipocomplementemia, trombocitopenia e anemia hemolítica (JESUS et al., 2019).

O rim é um dos principais órgãos acometidos. A nefrite lúpica (NL), presente em cerca de 60% dos pacientes, é a manifestação que mais frequentemente requer o emprego de imunossupressores. Consequentemente, a NL também está associada a elevada morbimortalidade, incluindo a necessidade de internação hospitalar e terapia renal substitutiva, levando à redução significativa da sobrevida (FANOURIAKIS et al., 2020; MORONI et al., 2018).

Eventos neuropsiquiátricos incluem o acometimento do sistema nervoso periférico e central e podem se manifestar através de convulsões, disfunções cognitivas, eventos cerebrovasculares e outros (ARKEMA et al., 2017; HANLY et al., 2020).

As manifestações hematológicas encontradas com maior frequência nos pacientes com lúpus e citopenias autoimunes são a trombocitopenia e a anemia hemolítica (FANOURIKIS et al., 2019). A microangiopatia trombótica é uma síndrome que inclui, entre outras alterações e sinais, a púrpura trombocitopênica clássica e é caracterizada pela anemia microangiopática hemolítica e danos a órgãos causados pela trombose capilar e arteriolar de vasos sanguíneos anormais, levando à trombose microvascular. Pacientes com estas manifestações clínicas hematológicas geralmente respondem bem à terapia com imunossupressores (GEORGE; NESTER, 2014).

O diagnóstico do LES é feito através dos aspectos clínicos e laboratoriais que são expressões das alterações imunológicas e níveis de inflamação. Existem vários critérios de classificação para a doença, como os do EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 e ACR-1997, que foram desenvolvidos para auxiliar as pesquisas, mas que na prática clínica são empregados muitas vezes para orientar o diagnóstico (ADAMICHOU et al., 2020; PETRI et al., 2012).

Além das manifestações clínicas e laboratoriais, é importante reconhecer a atividade da doença e que esta pode variar ao longo da vida do paciente, sendo que 70% apresentam um padrão recidivante-remitente, 10% persistentemente ativo e 10% apresentam doença quiescente (TSELIOS, K et al., 2019). Pessoas negras tendem a apresentar um padrão de doença mais grave, principalmente nos primeiros dois anos após o diagnóstico (TSELIOS, K et al., 2019). Em um estudo feito entre caucasianos, 37% permaneceram em remissão prolongada. Pacientes com história de vasculite, glomerulonefrite e manifestações hematológicas apresentaram doença persistente e de difícil controle (ZEN, M et al., 2015). Sexo masculino, início na infância, níveis séricos reduzidos de uma ou mais proteínas do sistema complemento e/ou presença dos anticorpos anti-DNA e antifosfolipídio (aPL) são pacientes com maior chance de desenvolver formas graves de doença (BERTSIAS; SALMON; BOUMPAS, 2010). Diversos índices compostos por aspectos clínicos e laboratoriais foram desenvolvidos para padronizar o conceito de atividade, dentre eles o *British Isles Lupus Assesment Group (BILAG)*, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)* e mais recentemente o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)* (JESUS et al., 2019; MIKDASHI; NIVED, 2015).

O tratamento do LES tem como principais objetivos o controle dos sintomas, prevenção de danos aos órgãos e sistemas, preservação da qualidade de vida e redução da mortalidade, logo a terapia consiste essencialmente em reduzir a intensidade da resposta inflamatória com o emprego de imunomoduladores (IMD) e/ou imunossupressores (IMS). Os IMS mais frequentemente empregados são a azatioprina (AZA), micofenolato de mofetila

(MMF) e ciclofosfamida (CFM) utilizados principalmente nas formas mais graves da doença, como quando há acometimento renal, do sistema nervoso central e periférico, hematológico, pulmonar, vascular, miocárdico, entre outros (BERTSIAS; SALMON; BOUMPAS, 2010; FANOURIKIS et al., 2019; GERGIANKI; BERTSIAS, 2018). Os IMS também estão indicados nas manifestações menos graves, porém refratárias e/ou corticodependentes, onde é necessária a manutenção de doses de prednisona maiores de 7,5 mg/dia (ou equivalente) (BOUMPAS; BERTSIAS; FANOURIKIS, 2018; PISETSKY, 2017). Apesar do benefício clínico do emprego desses agentes, existe uma clara associação de seu uso, bem como o de doses cronicamente elevadas de glicocorticoides, com um aumento na frequência de infecções bacterianas, fúngicas e virais (DANZA; RUIZ-IRASTORZA, 2013; KLUMB, Em et al., 2010).

As infecções são importantes causas de morbimortalidade e de hospitalização de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e isto se deve tanto à doença quanto ao seu tratamento. As bactérias são os agentes mais comuns, seguidas pelos vírus e fungos. Os sítios de infecção mais comuns são as vias respiratórias (sendo as pneumonias a principal causa de hospitalização), sistema urinário, pele e partes moles (DANZA; RUIZ-IRASTORZA, 2013; GOLDBLATT et al., 2009). Os principais micro-organismos são os mesmos que acometem a população geral. *Streptococcus pneumoniae* é a mais frequente no trato respiratório, *Escherichia coli* no genitourinário e *Staphylococcus aureus* na pele e partes moles (GALINDO; MATEO; PABLOS, 2005; HIDALGO-TENORIO, 2004; ZONANA-NACACH et al., 2001). Estudos estimam que 14-52% das hospitalizações em pacientes com LES ocorrem por infecções, incluindo pneumonia bacterianas causadas pelo pneumococo ou por agentes reconhecidos como oportunistas (*pneumocystis*, herpes zoster e citomegalovírus) (MURRAY et al., 2016).

O Herpes zoster é o tipo mais comum entre os vírus, seguido pelo citomegalovírus e o HPV. Também são reportados influenza, vírus da hepatite B e C e parvovírus B19 (NOEL, 2001; RAMOS-CASALS et al., 2008). Com relação à infecção pelo coronavírus 2 (COVID-19), vírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov-2), curiosamente, em um coorte com 397 pacientes, a incidência se mostrou similar à população geral, mesmo em pacientes submetidos ao uso de IMS (ZEN, M. et al., 2020). Devido aos variados graus de imunossupressão, é recomendado que qualquer suspeita infecciosa seja ativamente investigada e tratada o quanto antes. Imunização contra influenza sazonal, infecções pneumocócicas, herpes zoster e HPV são indicadas e devem ser implementadas de acordo

com as recomendações para pacientes imunossuprimidos (DANZA; RUIZ-IRASTORZA, 2013; MURRAY et al., 2016; ZONANA-NACACH et al., 2001).

Dentre as infecções fúngicas, os principais agentes incluem a *Candida spp.*, *Pneumocystis jirovecii (carinii)* e *Cryptococcus neoformans* (DANZA; RUIZ-IRASTORZA, 2013; ZONANA-NACACH et al., 2001).

Comorbidades

A taxa de mortalidade por causas específicas do lúpus diminuiu significativamente ao longo dos anos, refletindo um maior conhecimento sobre a doença e a possibilidade de diagnóstico precoce e intervenção medicamentosa tão logo quanto possível. Por este motivo houve um aumento na expectativa de vida destes pacientes, assim eles vivem mais tempo com a doença, tendo mais chances de apresentar comorbidades devido ao acúmulo de danos pela persistência de atividade da doença e uso de medicamentos (SIGNORINI et al., 2020).

Fraturas e a osteoporose são complicações bastante comuns em pacientes com lúpus e estão associadas a múltiplos fatores como a inflamação sistêmica persistente, uso crônico de corticosteroides e a exposição solar reduzida. Desta forma, é importante fazer uma avaliação de risco nos pacientes para que se possa definir medidas preventivas (SIGNORINI et al., 2020).

O LES é um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares. Além dos fatores de risco tradicionais, a constante atividade do lúpus, presença de aPL, uso de glicocorticóides e a nefrite lúpica aumentam as chances do desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Cerca de 74% dos pacientes com lúpus desenvolvem hipertensão arterial e estes têm risco cinco vezes maior de sofrer acidentes vasculares ateroscleróticos. O uso de estatinas deve ser considerado de acordo com os níveis lipídicos e a manutenção da pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg podem ajudar a reduzir o risco de eventos cardiovasculares, no entanto uma pressão menor que 130/80mmHg é a principal meta a ser atingida (TSELIOS, Konstantinos et al., 2020).

Malignidades também apresentam taxas superiores em pacientes com LES em relação à população geral (LADOUCEUR et al., 2019). Apesar de algumas já serem bem estabelecidas quanto ao risco aumentado, outras ainda são motivos de discordância. Uma recente revisão sistemática e metanálise avaliou 24 estudos elegíveis e concluiu haver um

aumento de risco para 16 tipos de neoplasias, além de fornecer evidências epidemiológicas que sustentam a associação do LES com o risco de câncer (SONG et al., 2018).

O câncer no lúpus eritematoso sistêmico

Apesar do aumento na expectativa de vida dos pacientes com lúpus devido a diagnósticos precoces e progresso no tratamento, o risco de mortalidade é cinco vezes maior nestes pacientes, em comparação com a população geral, e dentre as principais causas desta alta mortalidade encontra-se o câncer (ZHANG et al., 2014). Uma quantidade cada vez maior de pesquisas tem evidenciado a associação do lúpus com o câncer e os principais aspectos epidemiológicos que levam ao aumento de risco para determinadas neoplasias.

O LES é correlacionado ao aumento de risco de câncer em geral (OR= 1,28, 95% CI = 1,16–1,42), tanto em homens quanto em mulheres (SONG et al., 2018). Dentre os principais tipos de neoplasias, há uma incidência maior das hematológicas como linfomas, principalmente o linfoma não-Hodgkin (OR = 4.93, 95% CI=3.81–6.36), leucemia e mieloma múltiplo. Também apresentam risco aumentado as malignidades do colo do útero, vulva, vagina, rim, bexiga, esôfago, estômago, hepatobiliar, pulmão, orofaringe, laringe, tireoide e de pele não melanoma. Em contrapartida, há um risco diminuído para o câncer de próstata e melanoma. A associação de LES e câncer de mama, útero, ovário, pâncreas, colorretal e cérebro não apresentaram significância em metanálise, embora haja discordância entre alguns estudos (BERNATSKY, Sasha et al., 2013; DEY; KENU; ISENBURG, 2013; DREYER et al., 2011; HEMMINKI et al., 2012; PARIKH-PATEL et al., 2008; SONG et al., 2018; SULTAN; IOANNOU; ISENBURG, 2000).

Vários mecanismos podem levar ao desenvolvimento de neoplasias em pacientes com lúpus, uma vez que o sistema imunológico apresenta disfunções, não interferindo na produção ou remoção de células aberrantes contribuindo para o desenvolvimento de câncer. Estudos demonstraram a existência de moléculas coestimuladoras como CTLA4 e o OX40L as quais são importantes fatores para a patogênese tanto do LES quanto da carcinogênese. O CTLA4 é um importante elemento regulador de resposta imune. Quando sua expressão está reduzida, há formação e/ou manifestação de doenças autoimunes inflamatórias. Quando em expressão acentuada, predispõe o paciente ao crescimento e progressão tumoral (GHADERI, 2011; WANG et al., 2007).

A terapia imunossupressora, pode potencializar a desregulação imunológica, somando as chances de desenvolver malignidades (KINLEN, 1992) e, apesar de não serem a única causa, pacientes expostos a estas medicações, principalmente por tempo maior que 5 anos, apresentam um aumento no risco de câncer, como os hematológicos (OR= 2.29, 95% CI= 1.02–5.15) (BERNATSKY, S et al., 2008).

Outros fatores de risco podem estar associados ao desenvolvimento de malignidades nestes pacientes e variam de acordo com o tipo de neoplasia. Foi demonstrado em estudo prévio que a maioria dos pacientes que desenvolveram câncer de pulmão tinham hábito de fumar (BERNATSKY, S et al., 2008).

Pacientes com lúpus têm um *clearance* viral alterado devido à imunodeficiência e/ou induzido por terapia imunossupressora, o que torna estes pacientes mais susceptíveis à infecção pelo HPV (KLUMB, Em et al., 2010; TAM et al., 2004) e, consequentemente, ao desenvolvimento de neoplasias associadas a esta infecção, como é visto no câncer de colo de útero, vulva, vagina e ânus (DREYER et al., 2011; SONG et al., 2018).

Papilomavírus Humano

Membro da família *Papillomaviridae*, o Papilomavírus humano, conhecido como HPV, é um vírus de 55nm de diâmetro e 8kb de comprimento, não envelopado, com duplo genoma circular de DNA envolto por um capsídeo icosaédrico, com 72 capsômeros. Seu genoma é dividido em três regiões principais: (i) região de controle longo ou não codificadora, cuja função é regular a replicação de DNA; (ii) região inicial, formada pelos genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, responsáveis pela replicação, transcrição, montagem e oncogênese viral. Destes, apenas os genes E6 e E7 estão envolvidos na oncogênese e estão associados à causa do câncer cervical; (iii) região tardia, codificadora de L1 e L2, proteínas estruturais que formam o capsídeo do vírus (BURD, 2003).

Respectivamente, 8,6% e 0,8% dos casos de câncer/ano, em mulheres e homens, estão relacionados ao HPV em todo o mundo. Destes, 530 mil casos são de colo de útero, seguido por vulva/vagina (20.500 casos), ânus (35.000 casos entre homens e mulheres), orofaringe, pênis, cavidade oral e laringe, sendo os maiores índices em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento como Índia, África do Sul e América Latina (DE MARTEL et al., 2017).

Esse vírus é onipresente, ou seja, podemos encontrá-lo em seres humanos e em alguns animais, como nos macacos. Até o momento, mais de 200 genótipos foram identificados por sequenciamento, no entanto, apenas 85 foram totalmente caracterizados (JEE et al., 2021). Os tipos de HPV são divididos de acordo com seu tropismo (mucoso ou cutâneo) (ZUR HAUSEN, 2009) e pela sua potencialidade para desenvolver câncer (alto ou baixo risco). São considerados carcinogênicos os tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, e, apesar dos tipos 68 e 73 serem considerados de alto risco, sua carcinogênese ainda não está totalmente compreendida. Os Tipos 6, 11, 42, 43 e 44 apesar de serem considerados de baixo risco, não os impossibilita de estarem envolvidos em carcinogêneses de algumas malignidades (BURD, 2003; DE MARTEL et al., 2017). Cerca de 70% das neoplasias de colo do útero e 87% das de ânus estão associadas aos tipos 16 e 18 (DE MARTEL et al., 2017).

Os tipos de HPV e sua prevalência variam de acordo com as características da população estudada como idade, comportamento sexual, condições socioeconômicas e *status* imunológico (GRINSZTEJN et al., 2009).

A maioria das pessoas consegue eliminar o vírus através do sistema imunológico entre 1 e 2 anos. 65% dos infectados conseguem fazê-lo antes dos 12 meses. Os tipos considerados oncogênicos apresentam maior tempo de retenção, ou seja, levam mais tempo para serem depurados do corpo (8,1 meses - 95% CI= 7.8-8.3) em relação aos de baixo risco (4,8 meses - 95% CI=3.9-5.6) (FRANCO et al., 1999). Pacientes que apresentam distúrbios na imunidade, têm dificuldade para realizar o *clearance* viral, como é visto nos HIV positivo, portadores de doença autoimune e em submetidos a transplante de órgão. A resolução da infecção está relacionada à formação de anticorpos contra o HPV e ativação de funções imunológicas, no entanto encontra-se ausente ou limitada nestes pacientes (GRINSZTEJN et al., 2009).

Em pacientes com lúpus ainda não está bem claro se a dificuldade no *clearance* viral acontece pelos mecanismos fisiopatológicos da doença, pela terapia imunossupressora ou associação de ambos. No entanto, estes pacientes têm risco aumentado não só para infecção pelo HPV, mas para alterações citopatológicas, lesões pré-malignas e câncer (DREYER et al., 2011; KLUMB, Em et al., 2010; NATH et al., 2007).

O DNA-HPV, principalmente do tipo 16 e 18, é encontrado em mais de 90% dos cânceres cervicais e anais, o que o torna uma causa necessária para o desenvolvimento destas neoplasias (BREGAR et al., 2018; WALBOOMERS et al., 1999). Estudos revelaram que mulheres com história de infecção por HPV cervical têm maior risco para infecção anal e que há relação dos tipos de HPV em ambos os sítios, sugerindo que uma área pode servir de

reservatório de infecção para outra (LIN et al., 2019; MOSCICKI et al., 2012; NASIOUTZIKI et al., 2020).

Câncer cervical

Em mulheres, o câncer cervical é o quarto mais diagnosticado no mundo e o terceiro no Brasil, sendo responsável pela principal causa de morte feminina por câncer em 36 países, a maioria deles subdesenvolvidos ou em transição econômica (INCA, 2019; SUNG et al., 2021).

Apesar da infecção pelo HPV ser uma causa necessária para o desenvolvimento desta neoplasia, principalmente dos tipos oncogênicos, não é a única. Infecções sexualmente transmissíveis (IST) como clamídia, HIV positivo, alto número de parceiros sexuais, múltiplos partos, uso de contraceptivos orais por longos prazos e tabagismo são importantes cofatores (DENNY et al., 2015).

Embora o câncer cervical ainda apresente taxas muito altas, tanto na incidência quanto na mortalidade, elas têm diminuído na maioria dos países. Essa diminuição porém é mais observado em países desenvolvidos e em transição, como o Brasil (BRAY et al., 2018). Vários fatores estão associados a este decréscimo, no entanto o mais importante entre eles é a implementação de programas de rastreamento do câncer. Mesmo com o aumento da transmissão de HPV entre mulheres devido mudanças de hábitos sexuais, a triagem citológica tem compensado esse risco (CASTANON; SASIENI, 2018).

O câncer cervical é um dos mais bem estudados e compreendidos em como a infecção pelo HPV pode levar à malignidade. Os tipos oncogênicos, principalmente 16 e 18, alteram a função das proteínas celulares e, conseqüentemente, na expressão dos genes. Assim, a célula hospedeira acumula DNA danificado que não pôde ser reparado devido a interferência do vírus. Com a permanência viral, este acúmulo de mutações produzem células pré-cancerosas e, se este ciclo não for interrompido, células cancerosas (BURD, 2003). Esta progressão pode levar mais de 10 anos após a contaminação pelo HPV, embora em alguns casos pode-se observar uma malignidade atingida entre 1 a 2 anos (HOLOWATY; ROHAN; TO, 1999).

Alterações citopatológicas cervicais

O conhecimento da história natural do câncer cervical como um processo contínuo e progressivo que pode levar neoplasias intraepiteliais cervicais leves (NIC1) a neoplasias intraepiteliais de alto grau e micro invasivas (NIC 2 e 3) e finalmente ao câncer invasivo é a base para o diagnóstico, tratamento e medidas preventivas secundárias (HOLOWATY; ROHAN; TO, 1999). A maioria das displasias leves tende a regredir, sendo o risco de progressão até displasias graves em torno de 1% ao ano. Estas, mesmo que não tratadas podem espontaneamente regredir para esfregaço normal dentro de dois anos. Displasias moderadas apresentam 25% de chance de evoluírem para graves ou carcinoma *in situ* em 2 a 5 anos a partir do esfregaço alterado (HOLOWATY; ROHAN; TO, 1999). Apesar de 30% das alterações NIC3 evoluírem para carcinoma invasivo, este processo pode levar um período de até 30 anos, tempo suficiente para que estas lesões possam ser detectadas e tratadas, interrompendo a trajetória até o carcinoma (MELNIKOW et al., 2018; SAWAYA; SMITH-MCCUNE; KUPPERMANN, 2019)

Apesar de não haver tratamento para o HPV em si, é estabelecido que o tratamento das lesões pré-malignas, as quais são oriundas de sua permanência, podem prevenir a evolução para o câncer (SPITZER, 1998) e isto é feito a partir da detecção de lesões através de métodos de rastreio, com triagem citológica e histopatológica.

A terminologia mais utilizada atualmente para as alterações citopatológicas cervicais é o sistema Bethesda 2014, o qual classifica as alterações das células escamosas em quatro categorias: (1) ASC - *atypical squamous cells*; (2) LSIL - *low-grade squamous intraepithelial lesions*; (3) HSIL - *high-grade squamous intraepithelial lesions*; (4) carcinoma de células escamosas. ASC contém duas subcategorias: ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*) que demonstram células que podem ser sugestivas de lesões de baixo risco, e ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*) onde são detectadas células escamosas atípicas onde não se pode excluir lesões de alto grau. Pacientes que apresentam ASC-H na citologia precisam ser encaminhadas para a colposcopia (NAYAR; WILBUR, 2015)

LSIL, também conhecida como NIC 1, inclui alterações leves ou associadas à infecção transitória pelo HPV. HSIL são displasias intraepiteliais cervicais moderadas e graves e o carcinoma *in situ* (NIC2 e 3). Quando a citologia evidencia um carcinoma, podendo ser de células escamosas ou glandulares (adenocarcinoma), significa que há uma possibilidade de ser

um câncer e não o câncer em definitivo. Para a confirmação, a paciente precisa ser encaminhada à colposcopia e, se necessário, submetida a exame histopatológico através de biópsia (BURD, 2003; SOLOMON et al., 2001).

Estudos demonstraram que pacientes com LES têm uma frequência de displasias cervicais cerca de 7,2 vezes maior e até 11 vezes mais lesões de alto e de baixo grau que a da população sem LES (KLUMB, Evandro M et al., 2010). Por este motivo, a presença de alterações citopatológicas cervicais foi o fator determinante para a inclusão das pacientes com LES, entrevistadas no presente estudo, seguirem para a coleta anal.

Câncer anal

O câncer anal é uma neoplasia incomum representando aproximadamente 0,5% entre todas as malignidades, no entanto tem-se observado importante aumento na incidência ao longo das últimas três décadas, mesmo em países desenvolvidos como os EUA, onde 8.600 novos casos foram diagnosticados em 2018, dos quais 5.600 foram em mulheres (ISLAMI et al., 2017; JOHNSON et al., 2004; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019). Anualmente, cerca de 18.000 mulheres são diagnosticadas com o câncer anal em todo o mundo, o que tem tornado esta neoplasia mais comum no sexo feminino que no masculino, contrariando estatísticas passadas, onde se via uma incidência masculina predominante devido ao aumento de relações sexuais entre homens (HSH). Esta mudança se deve, principalmente, a alterações no comportamento sexual feminino, o que tem levado ao aumento da transmissão de HPV (DE MARTEL et al., 2017; ISLAMI et al., 2017). No Brasil, em 2019, cerca de 500 mulheres faleceram por esta causa (INCA, 2019). A sobrevida em 5 anos é de 68,7%, mas esta taxa pode chegar a 80% em pacientes precocemente diagnosticados e devidamente tratados (HOWLADER *et al.*, 2021; PARK; CHANG, 2020).

Cerca de 85% das malignidades anais têm o carcinoma escamo celular (CEC) como histopatológico. Estes, assim como o câncer de colo de útero, tem a infecção pelo HPV como um fator necessário para seu desenvolvimento, sendo os tipos oncogênicos, principalmente 16 e 18, responsáveis por 90% dos carcinomas anais (DONÀ et al., 2012; PALEFSKY, Joel M.; RUBIN, 2009).

Ânus e colo uterino têm o mesmo desenvolvimento embrionário, por este motivo ambos apresentam uma região onde tecido escamoso, oriundo da ectocérvice, encontra o

tecido colunar, originado da endocérvice, conhecida como junção escamo colunar. Sendo assim, ambos partilham das mesmas características histológicas, apresentando as mesmas alterações citopatológicas. Em ambos o carcinoma de células escamosas é o tipo mais frequente e, como dito anteriormente, está relacionado à infecção pelo HPV, o qual tem tropismo pela junção escamo colunar (DARRAGH et al., 2012; PAPATLA et al., 2019). Desta forma, o câncer anal apresenta maior semelhança às neoplasias ginecológicas do que às do trato digestivo, além de os fatores de risco para o desenvolvimento de alterações citopatológicas anais e o câncer anal serem, basicamente, os mesmos do câncer de colo do útero.

Os principais fatores e grupos de risco para o CEC anal são história de ISTs (condilomas, herpes simples 2, clamídia, gonorreia), 10 ou mais parceiros sexuais durante a vida, intercurso sexual anal e tabagismo (DALING et al., 2004; MARNACH et al., 2020; NELSON; BENSON, 2017). Pacientes com história de alterações citopatológicas e/ou CEC de cérvix, vulva e vagina têm mais risco de desenvolver alterações citopatológicas e/ou CEC anal (CLIFFORD et al., 2021; LAMMÉ et al., 2014; LIN et al., 2019).

É estabelecido que pessoas com doenças que afetam a imunidade, seja ela adquirida (HIV), inata (doenças autoimunes) ou que fazem uso de medicação imunossupressora (transplante de órgãos sólidos) têm maior risco para o desenvolvimento do CEC anal (HEMMINKI et al., 2012; PALEFSKY, J. M. et al., 1998; PATEL; SILVER; NORTHOVER, 2007). Apesar de poucos, estudos evidenciaram risco aumentado para o desenvolvimento do CEC anal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, no entanto ainda não está bem definido se este aumento de risco se deve à atividade da doença ou ao uso crônico de imunossupressores (DEY; KENU; ISENBERG, 2013; DREYER et al., 2011; SUNESEN et al., 2010).

Alterações citopatológicas anais e rastreio citopatológico

A nomenclatura utilizada para as alterações citopatológicas anais são as mesmas usadas nas cervicais, utilizando o sistema Bethesda 2014 (NAYAR; WILBUR, 2015) como já mostrado anteriormente. No entanto, lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) também podem ser classificadas como neoplasias intraepiteliais anais 1 (NIA1), enquanto que as

lesões de alto grau (HSIL), dependendo do grau de displasia encontrado, também podem ser denominadas NIA2 e NIA3.

O desenvolvimento de lesões, a partir da infecção pelo HPV no canal anal acontece da mesma forma como em outras malignidades que têm o HPV como fator base. Ao infectar células basais queratinócitas, encontradas na junção escamo colunar do canal anal, o DNA do vírus, principalmente dos tipos 16 e 18, passa a integrar o genoma das células do hospedeiro, onde vão proliferar, causar evasão imunológica e subsequente displasias como ASCUS, ASC-H, LSIL e HSIL, as quais podem progredir para carcinoma caso não regredam (DARRAGH et al., 2012). Em pacientes saudáveis, a média em que depuram o vírus do corpo é em torno de 1 a 2 anos. Caso este *clearance* não aconteça, o vírus começa a provocar alterações (RODRIGUEZ et al., 2008).

O conhecimento da evolução das alterações citopatológicas anais até o câncer invasivo ainda apresenta algumas lacunas, mas estudos evidenciaram que 7 a 12% das lesões de alto risco (HSIL) anal podem evoluir para o carcinoma invasivo, enquanto que a maioria das alterações pode regredir espontaneamente (BERRY et al., 2014; TONG WWY et al., 2014). Para evitar a evolução das lesões pré-malignas até o carcinoma é preciso identificá-las, e única forma de detectar estas lesões é através de métodos de rastreio.

O rastreio citopatológico anal é baseado no modelo do exame citopatológico cervical, com coleta de material citológico da junção escamo colunar no canal anal e estudo dos tipos de HPV visando detectar os tipos oncogênicos. Quando possível, pode-se lançar mão da anuscopia de alta resolução (AAR), que funciona de maneira similar à colposcopia cervical, para a qual o paciente é encaminhado em caso de citopatológico alterado, em busca de visualizar lesões suspeitas, tratar se possível ou biopsiar se necessário (ALBUQUERQUE, 2020; MCGOVERN; FULLER; BURRIS, 2021).

Diferentemente do exame citopatológico cervical, o qual já apresenta sua rotina bem estabelecida, o exame citopatológico anal ainda não possui um *guideline*. Formalmente sua indicação tem sido para os grupos de risco, como imunossupressão, HSH e mulheres com história de lesões genitais, no entanto, talvez por falta de conhecimento entre o meio médico, tem-se restringido a pacientes HIV positivos.

A sensibilidade e especificidade do exame citopatológico anal tem sido conflitante entre os estudos. Em recente metanálise, foi encontrada uma sensibilidade em torno de 74% a 87%, enquanto a especificidade variou de 44% a 66% em identificar lesões de alto grau (GONÇALVES et al., 2019). Estas variações se devem, em boa parte, às dificuldades encontradas durante a coleta. Esta é executada de maneira cega, ou seja, sem a visualização

direta da junção escamo colunar, baseando-se apenas na anatomia, o que pode gerar um material insatisfatório. Este exame não requer preparo intestinal, então pode ser prejudicado pela presença de fezes. Lesões benignas como doença hemorroidária, trajetos fistulosos e até mesmo a dor provocada pelas fissuras anais podem dificultar a coleta do material, alterando o resultado (ALBUQUERQUE, 2020; MCGOVERN; FULLER; BURRIS, 2021). Apesar destas dificuldades, a citologia ainda é soberana na detecção de lesões HSIL/ carcinoma em pacientes imunossuprimidos (ALBUQUERQUE et al., 2018).

Caso o câncer invasivo venha a se desenvolver, o tratamento é feito com quimioterapia e radioterapia, popularmente conhecido como protocolo de Nigro. A taxa de cura em doença localizada é de 70% (PARK; CHANG, 2020) enquanto os outros 30% deverão ser avaliados sobre a possibilidade de terapia de resgate medicamentosa ou cirúrgica. As cirurgias propostas são a ressecção transanal, quando o remanescente é muito pequeno e bem localizado sendo possível delinear-lo através de ressonância magnética. Em pacientes que não apresentam boa resposta ao esquema de Nigro ou têm recorrência da doença, a cirurgia padrão é a amputação abdominoperineal, cirurgia extremamente agressiva, na qual o ânus é definitivamente fechado e o paciente passa a depender de colostomia definitiva.

Justificativa

As pacientes com LES, principalmente as que fazem ou fizeram uso de imunossupressores e glicocorticoides, têm maior ocorrência de infecções pelo HPV e lesões citopatológicas cervicais. Estas pacientes também apresentam 10 vezes mais risco de desenvolverem câncer anal. Como a fisiopatologia do câncer anal envolve os mesmos fatores de risco do câncer cervical, é possível que essas pacientes também possam apresentar maior ocorrência de lesões pré-malignas e até mesmo de câncer anal invasivo em relação à população geral. Neste contexto, a realização do exame citopatológico anal em pacientes com LES e que apresentaram alterações cervicais prévias pode contribuir para a identificação de lesões citopatológicas anais e, quiçá, do câncer anal em fases iniciais com melhores chances de tratamento e cura, razão pela qual o presente estudo foi desenvolvido.

1 OBJETIVOS

1.1 Geral

Analisar a ocorrência de alterações citopatológicas anais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e alterações citopatológicas cervicais.

1.2 Específicos

- a) Identificar a ocorrência de alterações citopatológicas anais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e alterações citopatológicas cervicais;
- b) Identificar as alterações citopatológicas anais nessas pacientes em razão das alterações citopatológicas cervicais encontradas;
- c) Correlacionar a presença das alterações anais com os fatores de risco clássicos para a infecção pelo HPV, câncer cervical e anal;
- d) Correlacionar a presença das alterações anais com o uso de glicocorticoides e imunossupressores.

2 PACIENTES E MÉTODOS

2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, com coleta retrospectiva e prospectiva de dados, realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

População de estudo: Pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, rotineiramente acompanhadas no ambulatório de LES da Disciplina de Reumatologia do HUPE/UERJ ou que tenham sido encaminhadas de outras unidades de saúde ou clínicas privadas, para a participação no presente estudo.

A seleção das pacientes com critérios de inclusão foi feita através da entrevista sequencial de todas as pacientes agendadas para consultas no ambulatório da Disciplina de Reumatologia, entre os períodos de Setembro de 2019 a Janeiro de 2020 e Maio a Junho de 2021. A pausa entre 2020 e 2021 aconteceu devido à pandemia da COVID-19.

As pacientes que estavam agendadas para consultas de rotina foram submetidas a um termo de consentimento livre e esclarecido e a um pequeno questionário com perguntas sobre a realização de seus preventivos cervicais e o resultado dos mesmos. Àquelas que realizaram o último preventivo até dois anos, a partir da data da entrevista, e que tiveram alguma alteração no exame citológico foram incluídas no estudo.

Critérios de inclusão: Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, que já tinham tido a sexarca e que tinham apresentado alterações citopatológicas cervicais nos últimos 2 anos, a contar da data da entrevista, especificamente HSIL, LSIL, ASCUS-H e ASCUS.

Critérios de exclusão: Pacientes que ainda não tinham tido relações sexuais, que foram submetidas a transplantes de órgãos sólidos, gestantes, infecção por HIV, história patológica pregressa de câncer anal ou outras neoplasias, pacientes que não concordaram em participar do estudo ou não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

2.2 Aspectos éticos

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE inicialmente em 27 de abril de 2005, com o CAAE 0028.0.228.000-05 e sequencialmente em 09 de novembro de 2016, com o CAAE 60117316.3.0000.5259 (Anexo 1).

Todas as pacientes inseridas nesta pesquisa assinaram o TCLE e assim o fizeram por sua própria vontade após serem esclarecidas e orientadas sobre o motivo que as levaram a este estudo e às etapas a que seriam submetidas.

2.3 Coleta de dados clínicos

FASE 1- Seleção: Durante a espera de suas consultas, previamente agendadas, as pacientes foram abordadas para entrevista de triagem (Apêndice A). Através desta, foi possível incluir e excluir pacientes analisando seus históricos de exames citopatológicos cervicais. Àquelas que apresentaram exame citopatológico cervical alterado ou história de alteração citopatológica prévia foram incluídas no estudo. Nesta fase, foram entrevistadas 239 mulheres.

FASE 2- Ficha clínica: Após confirmados os critérios de inclusão, as pacientes selecionadas foram convidadas para a segunda etapa da pesquisa, onde eram dadas as devidas informações sobre o estudo e, se fosse de seu interesse, obtida a assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (Apêndice B). Em seguida, as pacientes foram então submetidas à entrevista, com o emprego de uma ficha clínica semiestruturada (Apêndice C), na qual dados sociodemográficos, clínicos e epidemiológicos foram obtidos. Também foram obtidos os dados sobre os medicamentos utilizados para o tratamento do lúpus e sobre os resultados dos últimos exames citopatológicos cervicais realizados. Os prontuários foram revisados para identificação das manifestações clínicas da doença de cada paciente.

FASE 3- Exame citológico: Com todos os dados preenchidos na ficha clínica, as pacientes foram submetidas à coleta de citologia anal como descrito abaixo. Caso houvesse necessidade, uma nova coleta cervical também era realizada.

2.4 Coleta da citologia cervical e anal

Pacientes que tinham histórico de alterações citopatológicas cervicais, mas não apresentavam os resultados em mãos por perda ou por não ter sido liberado pela clínica onde foi realizado, foram submetidas a uma nova coleta de material da região cervical antes da coleta da região anal. Também foi feita a coleta da citologia cervical de pacientes cuja data do último preventivo tinha sido $\geq$ a 6 meses, a contar do dia da entrevista.

Protocolo da coleta cervical: As pacientes eram posicionadas em posição ginecológica tradicional e orientadas sobre todos os passos do exame físico e procedimentos para as coletas de material para estudo citopatológico.

Antes da introdução do espéculo vaginal, eram examinados períneo, vulva e intróito vaginal em busca de lesões ou alterações. Após a avaliação externa, o espéculo era cuidadosamente posicionado até ser possível observar o colo do útero. Então, amostras da ectocérvice e da endocérvice eram coletadas respectivamente com espátula de *Ayres* e escova de citologia, e assim realizado esfregaço do material em lâmina e armazenada em álcool a 90%. Esta etapa era realizada por ginecologistas colaboradoras desta pesquisa.

Protocolo da coleta anal: Com a paciente ainda na posição ginecológica, após a retirada do espéculo vaginal, era realizada a avaliação cuidadosa da região externa do ânus, margem anal e períneo posterior. A escova de coleta era então introduzida, cegamente, até a zona de transformação celular, a qual encontra-se em, aproximadamente, 4cm da borda anal, com cinco rotações em cada eixo, alternando sentido horário e anti-horário. Era feito o esfregaço em lâmina de vidro e esta imersa em solução alcoólica 90% e então enviada para o laboratório de anatomopatologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) junto com o material do cérvix. Todas as lâminas foram coradas pelo método Papanicolaou e posteriormente analisadas em microscópico óptico.

Caso a paciente apresentasse alguma queixa anal ou se houvesse suspeita de lesões condilomatosas internas, a anuscopia também era realizada. Esta era feita com o auxílio de espéculo anal (anuscópio), através do qual era possível ampliar o campo de visualização para observar o canal anal e a área onde se encontra a zona de transformação escamo colunar, baseando-se pela linha pectínea, área anatômica do canal anal a qual pode ser vista macroscopicamente. Esta etapa era realizada por proctologista, no caso a autora desta pesquisa.

O material cervical e anal foi analisado por citopatologista e os resultados foram classificados de acordo com o sistema Bethesda 2014. ASCUS, ASC-H, LSIL e HSIL foram as lesões relacionadas ao HPV consideradas de interesse (NAYAR; WILBUR, 2015).

2.5 Métodos estatísticos

Os dados foram apresentados na forma de tabelas com as medidas de tendência central e de dispersão adequadas para dados numéricos e pela frequência e porcentagem para dados categóricos. Foram utilizados os testes de Mann-Whitney para dados numéricos e o teste exato de Fisher para dados categóricos.

A normalidade na distribuição das variáveis numéricas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica dos histogramas. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software SPSS versão 26.

3 RESULTADOS

De um total de 1.222 mulheres com diagnóstico de LES cadastradas no banco de dados eletrônico do ambulatório de lúpus da Disciplina de Reumatologia do HUPE/ UERJ em abril de 2020, 239 foram entrevistadas na fase 1, com o objetivo de identificar a presença de alterações cervicais em exame preventivo para o câncer de colo uterino previamente realizado. Dentre essas, 94 pacientes tinham exame citopatológico cervical com tempo de realização até 2 anos e 119 não haviam sido submetidas ao exame há mais de 2 anos. Seis, mesmo que com vida sexualmente ativa, nunca haviam sido submetidas a esta investigação, e 7 referiram não ter feito por terem sido submetidas à histerectomia (Tab. 1). Seis pacientes entrevistadas foram excluídas por apresentarem história patológica pregressa de uma ou mais malignidades e 7 por não terem tido a sexarca.

Tabela 1. Histórico de preventivos das pacientes entrevistadas

Último preventivo	n=239	%
1 mês – 2 anos	94	39,33%
>2-5 anos	67	28%
>5 anos	52	21,75%
NØ	6	2,51%
Sexarca 0	7	2,92%
HT	7	2,92%
HPPN	6	2,51

NØ: Nunca fizeram exame citopatológico; *HT: Submetidas à histerectomia; *HPPN: História patológica pregressa de neoplasias.

Tabela 2. Motivo de não terem feito o preventivo cervical nos últimos 2 anos

	>2 anos	NØ	HT	N=132	%
Dificuldade de marcação	53	0	0	53	40,15%
Sem médico ou enfermeiro para a coleta	24	0	0	24	18,18%
Não sabia da necessidade	13	4	7	20	15,15%
Não se mostraram interessadas	21	2	0	25	18,93%
Outros	8	0	0	10	7,57%

NØ: Nunca fizeram exame citopatológico; *HT: Submetidas à histerectomia.

As razões pelas quais estas pacientes não haviam seguido o protocolo de prevenção para o câncer cervical foi, principalmente, por dificuldade para a marcação do exame ou falta de profissionais de saúde nas unidades procuradas (58,3%), como pode ser visto na tabela 2.

Dentre as 94 pacientes com exames citopatológicos cervicais realizados até 2 anos da data da entrevista, 49 apresentaram exames sem alterações, 23 ainda não tinham resultado liberado ou não sabiam informar sobre o mesmo, e 22 apresentaram alguma anormalidade.

3 pacientes com LES que apresentavam lesões cervicais identificadas em exame citopatológico cervical foram encaminhadas de outras unidades de saúde, sendo 2 da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e 1 de clínica de reumatologia privada.

Desta forma, identificamos 25 mulheres que apresentavam exames citopatológicos cervicais alterados, sendo que 5 perderam seguimento com o estudo por insucesso em múltiplas tentativas de contato via telefone, então, 20 pacientes seguiram para a fase 2 e 3. Das 20 pacientes submetidas à coleta de material para pesquisa citopatológica anal, 4 não tiveram seus resultados liberados. Assim, 16 pacientes constituíram a população analisada nesta pesquisa.

As principais variáveis sociodemográficas identificadas estão dispostas na tabela 3.

Tabela 3. Aspectos sociodemográficos das pacientes incluídas

	n=16	%
Idade (anos)		
20-35	4	25%
36-50	9	56,20%
50	3	18%
Média + DP	39,5 (±11,3)	
Pele		
Negra	7	43,70%
Parda	3	18,70%
Branca	6	37,50%
Escolaridade		
1º grau *	1	6,20%
2º grau **	11	68,70%
3º grau ***	4	25%
Renda Familiar (em R\$)		
Mínima	R\$ 375,00	
Máxima	R\$ 10.000,00	
Média + DP	R\$ 2.852,00 (±R\$ 2.455,00)	
Fonte de Renda		
Auxílios #	3	18,70%
INSS	6	37,50%
Trabalho	5	31,20%

DP: desvio padrão; INSS: Instituto Nacional de Seguro Social; * 1º grau completo e incompleto; ** 2º grau completo e incompleto; *** 3º grau completo e incompleto; # Auxílio emergencial / bolsa família.

Em relação às manifestações clínicas do LES, 43,7% das pacientes tiveram seu diagnóstico até os 20 anos de idade e 93,7% convivem com esta doença há mais de uma década. O tempo decorrido entre os primeiros sintomas até o diagnóstico de lúpus (Delta T) foi maior que 1 ano em 43,7% dos casos. As principais manifestações clínicas evidenciadas foram as articulares (93,7%), seguidas pelas cutâneo/mucosas (87,5%) e renais (75%). No momento da entrevista, 12 pacientes estavam fazendo ou já haviam feito uso do micofenolato de mofetila (MMF) e 10 de azatioprina (AZA). Todas faziam uso de prednisona em dose de 5mg/dia (Tab. 4) mas haviam usado doses mais elevadas previamente.

Tabela 4. Manifestações clínicas do Lúpus

	n=16	%
Idade no diagnóstico		%
12-20 anos	7	43,70%
21-30 anos	5	31,20%
≥31 anos	4	25%
Delta T		
1-3 meses	5	31,20%
4-11 meses	4	25%
≥ 1 ano	7	43,70%
Tempo de doença		
≤ 10 anos	1	6,25%
11-20 anos	10	62,50%
≥ 21 anos	5	31,20%
Tipos de manifestações		
Articulares	15	93,70%
Cutâneo/mucosas	14	87,50%
Renais	12	75%
Hematológicas	10	62,50%
Serosas	9	56,20%
Neuropsiquiátricas	4	25%
Medicações em uso atual ou passado *		
Micofenolato de mofetila	12	75%
Azatioprina	10	62,50%
Ciclofosfamida	9	56,20%
Metotrexato	7	43,70%
Hidroxicloroquina	5	31,20%
Rituximabe	2	12,50%
Ciclosporina	1	6,20%

Delta T: Período decorrido entre o início dos sintomas e diagnóstico; *medicações imunossupressoras e/ou imunomoduladoras.

Na tabela 5 são apresentados os principais fatores de risco clássicos para o câncer cervical, anal e infecções pelo HPV. Nenhuma das pacientes tinha o hábito de fumar. Em 75%, a sexarcar aconteceu entre 14 e 20 anos. O número de parceiros sexuais durante a vida foi entre 1 e 5 em 81,25% das pacientes, enquanto que nos últimos dois anos foi de 1 parceiro em 62,5%. Onze tiveram história de ISTs, sendo que 8 delas apresentaram condilomas genitais e 3 apresentaram condilomas anais. Dez pacientes já tinham tido relações sexuais anais, sendo que 9 não faziam uso regular de preservativos.

Tabela 5. Frequência dos fatores de risco clássicos para o câncer cervical, anal e infecção pelo HPV

Tabagismo	n=16	%
Sim	0	100%
Não	16	0%
Sexarca	n=16	%
14-20 anos	12	75%
21-25 anos	3	18,75%
> 25 anos	1	6,25%
Média + DP	18,4 ($\pm 3,5$)	
Número de parceiros sexuais durante a vida	n=16	%
1 a 5	13	81,25%
6 a 10	2	12,50%
>10	1	6,25%
Média + DP	4,8 ($\pm 4,3$)	
Número de parceiros sexuais nos últimos 2 anos	n=16	%
0	5	31,25%
1	10	62,50%
≥ 2	1	6,25%
Uso de preservativo $\geq 75\%$ das relações	n=16	%
Sim	7	43,75%
Não	9	56,25%
História de IST	n=16	%
Sim	11	68,75%
Não	5	31,25%
Tipo de IST	n=11	%
Condiloma	8	72,72%
Herpes	6	54,54%
Sífilis	1	9%
Relação sexual anal	n=16	%
Sim	10	62,50%
Não	6	38%
Número de parceiros (RSA) durante a vida	n=10	%
1	9	90%
2	1	10%
Uso de preservativo (RSA) $\geq 75\%$ das relações	n=10	%
Sim	1	10%
Não	9	90%
Relato de alterações no ânus ou períneo	n=16	%
Sim	7	43,75%
Não	9	56,25%
Tipo de alterações	n=7	%
Doenças hemorroidária	2	28,57%
Fissura anal	2	28,57%
Condiloma	3	42,85%

RSA: Relação sexual anal; * IST: infecções sexualmente transmissíveis; *DP: Desvio Padrão.

Os resultados comparativos entre os exames citopatológicos cervicais e anais estão descritos na tabela 6. Dos dezesseis exames coletados, nove tiveram alterações (56,25%), cinco encontravam-se sem alterações (31,25%) e em dois (12,5%) não foi possível realizar diagnóstico devido a insuficiência do material citológico coletado. Dos resultados positivos, 44,4% foram lesões de baixo grau (LSIL), 33,3% foram lesões de células atípicas, mas que não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H) e 22,2% foram atipias celulares de significado indeterminado

Tabela 6. Resultados citopatológicos encontrados

Alterações citopatológicas cervicais e anais encontradas	Cervicais	Anais
Paciente 1	HSIL	LSIL
Paciente 2	ASC-H	S/A
Paciente 3	ASCUS	LSIL
Paciente 4	HSIL	S/A
Paciente 5	LSIL	ASC-H
Paciente 6	LSIL	ASCUS
Paciente 7	ASCUS	N/D
Paciente 8	HSIL	LSIL
Paciente 9	LSIL	S/A
Paciente 10	ASCUS	LSIL
Paciente 11	LSIL	S/A
Paciente 12	LSIL	ASC-H
Paciente 13	LSIL	N/D
Paciente 14	ASCUS	ASC-H
Paciente 15	HSIL	S/A
Paciente 16	HSIL	ASCUS
Alterações citopatológicas anais	N=16	%
Sim	9	56,25%
Não	5	31,25%
N/D	2	12,50%
Tipos de alterações	N=9	%
ASCUS	2	22,22%
ASC-H	3	33,33%
LSIL	4	44,44%
HSIL	0	0%

S/A: sem alterações; *N/D: Não foi possível fazer diagnóstico; * HSIL – High-grade squamous intraepithelial lesion; *ASC-H - Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; * ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance; * LSIL: Low grade squamous Intraepithelial Lesion.

Na tabela 7 pode-se observar as características de cada paciente em relação aos fatores de risco para o câncer anal e seus respectivos resultados citopatológicos. Estes foram semelhantes entre as pacientes, desta forma viu-se que tanto resultados positivos podem não apresentar fatores de risco quanto resultados negativos podem apresentar fatores de risco para o CEC anal. Apenas 1 paciente tinha um único fator de risco, o qual foi o não uso de preservativos quando ainda mantinha relações sexuais, e mesmo assim apresentou uma lesão intraepitelial anal de baixo grau, mesmo tendo em sua alteração cervical um ASCUS. Alguns fatores não foram inclusos nesta tabela por não terem demonstrado aumento ou redução do risco para o câncer anal.

Tabela 7. Associação entre os fatores de risco clássicos e os resultados dos exames citopatológicos cervicais e anais

Paciente	RSA	VSA	IST	Tipo de IST	Cond anal	UPV	IMS	Cervical	Cito anal
1	Sim	Sim	Sim	COND/ HP	Não	Não	Sim	HSIL	LSIL
2	Não	Não	Sim	COND	Não	Não	Sim	ASC-H	S/A
3	Não	Não	Não	NÃO	Não	Não	Sim	ASCUS	LSIL
4	Sim	Não	Sim	HP	Não	Não	Sim	HSIL	S/A
5	Não	Sim	Sim	COND/ HP	Sim	Não	Sim	LSIL	ASC-H
6	Sim	Sim	Sim	HP	Não	Não	Sim	LSIL	ASCUS
7	Sim	Sim	Sim	COND	Não	Sim	Sim	HSIL	LSIL
8	Sim	Sim	Sim	SIFILIS	Sim	Não	Sim	LSIL	S/A
9	Sim	Sim	Sim	COND	Não	Não	Sim	LSIL	S/A
10	Sim	Sim	Não	NÃO	Não	Não	Sim	ASCUS	LSIL
11	Não	Sim	Sim	COND	Não	Não	Não	LSIL	ASC-H
12	Sim	Sim	Sim	HP	Sim	Sim	Sim	ASCUS	ASC-H
13	Sim	Sim	Não	NÃO	Não	Não	Sim	HSIL	S/A
14	Sim	Não	Sim	COND/ HP	Não	Não	Sim	HSIL	ASCUS

RSA: Relação sexual anal; *VSA: vida sexual ativa; *IST: infecções sexualmente transmissíveis; *Cond anal: condiloma anal; *Cito anal: Resultado citopatológico anal; *UPV: uso de preservativo em $\geq 75\%$ das relações sexuais; *HP: Herpes simples; S/A: Sem alteração no exame; * HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; * ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; * ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance; * LSIL: Low grade squamous Intraepithelial Lesion

A tabela 8 fornece a descrição das variáveis relacionadas ao risco de câncer anal com os resultados das citopatologias anais identificadas (positiva e negativa).

Tabela 8. Comparação dos resultados citopatológicos anais encontrados em razão dos fatores de risco clássicos para o câncer anal

Variável	Total (n = 14)		CITO positiva (n = 9)		CITO negativa (n = 5)		p valor
	n	%	n	%	n	%	
Tabagismo							
Sim	0	0	0	0	0	0	NSA
Não	14	100	9	100	5	100	
Sexarca							
mediana (Q1 - Q3)	18	(15 - 18)	18	(17,5 - 18)	15	(15 - 22)	0,24*
NPV							
mediana (Q1 - Q3)	3,5	(2,8 - 5,3)	4	(2,5 - 5,5)	3	(2,5 - 12,5)	0,99*
RSA							
Sim	10	71,4	6	66,7	4	80,0	0,54 **
Não	4	28,6	3	33,3	1	20,0	
VSA							
Sim	10	71,4	7	77,8	3	60,0	0,45 **
Não	4	28,6	2	22,2	2	40,0	
IST							
Sim	11	78,6	7	77,8	4	80,0	0,72 **
Não	3	21,4	2	22,2	1	20,0	
Preservativo							
Sim	2	14,3	2	22,2	0	0	0,39 **
Não	12	85,7	7	77,8	5	100	
IMS							
Sim	13	92,9	8	88,9	5	100	0,64 **
Não	1	7,1	1	11,1	0	0	
TD							
10 a 20 anos	10	71,4	7	77,8	3	60,0	0,45**
> 20 anos	4	28,6	2	22,2	2	40,0	

Cito: citologia. NSA: não se aplica devido à ausência absoluta de casos não tabagista. Os dados numéricos foram expressos pela mediana e intervalo interquartilico (Q1 - Q3) e comparados pelo teste de Mann-Whitney. Já, os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e porcentagem (%) e comparados pelo teste exato de Fisher.

NPV: número de parceiros durante a vida. RSA: relações sexuais anais. VSA: vida sexual ativa. IST: infecções sexualmente transmissíveis. IMS: já fizeram ou fazem uso de imunossupressores. TD: Tempo de doença (LES).

* teste de Mann-Whitney. ** teste exato de Fisher.

3.1 Câncer anal invasivo

Apesar de não terem sido incluídas nesta pesquisa por já apresentarem câncer anal invasivo, entendemos que esta série de casos representa o desfecho negativo mais grave que justifica a pesquisa de lesões pré-malignas na população de pacientes com LES. Foram identificadas 7 pacientes com carcinoma escamo celular anal ao longo desta pesquisa. 6 já faziam parte do ambulatório de LES da Disciplina de Reumatologia do HUPE/UERJ e 1 era acompanhada no ambulatório de reumatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) e foi referenciada para esta pesquisa.

Das 6 pacientes acompanhadas no ambulatório do HUPE, 3 faleceram em decorrência do câncer. Na tabela 9, pode-se observar os principais aspectos destas pacientes na época em que foram diagnosticadas.

Tabela 9. Pacientes LES que desenvolveram câncer anal invasivo

Paciente	TD	IDDC	IMS/IMD	Citologia Cervical	Desfecho
1	11	47	Sim	S/A	Óbito
2	23	47	Sim	HSIL	TTo
3	6	50	Sim	HSIL	Curada
4	4	64	Sim	HSIL	Óbito
5	26	50	Não	S/A	TTo
6	11	49	Não	N/I	Óbito
7	N/I	35	Não	N/I	Óbito

TD: tempo de doença (LES); *IDDC: idade durante o diagnóstico de câncer anal; *N/I: não informado; N/I: não informado* TTo: em tratamento; IMS/IMD: já fizeram ou fazem uso de imunossupressores e/ou imunomoduladores; *S/A: Sem alterações * HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion.

4 DISCUSSÃO

Este estudo revelou que 56,25% das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que haviam desenvolvido alterações citopatológicas cervicais, também apresentavam alterações citopatológicas no canal anal. Não encontramos associação significativa entre as variáveis de risco avaliadas com a citologia anal positiva. Dentre os principais fatores de risco clássicos, tanto para o HPV quanto para o desenvolvimento de lesões pré-malignas nas regiões cervicais e anais (idade da sexarca, número de parceiros durante a vida e no último ano, uso de anticoncepcional, tabagismo, presença de infecções sexualmente transmissíveis, uso de preservativo na relação sexual e intercurso sexual anal), todas as pacientes apresentaram pelo menos dois destes fatores, mesmo àquelas que não desenvolveram lesões citopatológicas anais. A tabela 7 evidencia que tanto pacientes com citologia anal positiva podem não ter tido relação sexual anal, como as com citologia anal negativa podem ter história de relação sexual anal, o que confirma a teoria de que a contaminação anal pelo HPV é regional e que alterações citopatológicas genitais aumentam a incidência de alterações anais, mesmo sem o intercurso sexual anal (BREGAR et al., 2018; LAMMÉ et al., 2014; LIN et al., 2019), tendo o colo do útero, vulva e vagina como reservatórios para o vírus e que a simples limpeza da região pós toailete pode servir de transporte do vírus até o ânus (SIMPSON et al., 2016).

Das 14 pacientes que tiveram resultados citopatológicos, positivos ou não, apenas 1 não fazia uso de IMS. Assim, 13 pacientes eram imunossuprimidas e destas, 8 apresentaram alterações citopatológicas anais positivas. No entanto não há como comparar este resultado com a literatura pois não foram encontrados estudos sobre alterações citopatológicas anais em pacientes com lúpus. A única paciente que não fazia uso de IMS também apresentou alteração citopatológica anal, o que nos leva a pensar no lúpus como uma causa base para estas pacientes e o uso de IMS como um fator agravante. Além disso, todas as pacientes, independentemente do uso de IMS ou não, apresentavam tempo de doença maior que dez anos, o que pode ter facilitado a persistência do HPV no corpo. Em pacientes transplantados renais, por exemplo, sabe-se que terapia com IMS é uma causa base para o aumento do risco de lesões intraepiteliais anais e câncer anal, sendo a prevalência de alterações citopatológicas anais de 20%, com risco relativo de 10 para o carcinoma anal (PATEL; SILVER; NORTHOVER, 2007). O uso de glicocorticoides não pôde ser avaliado nesta pesquisa pois todas as pacientes envolvidas faziam doses baixas (5mg/dia) por tempo maior que 3 anos.

Embora a história natural da trajetória da infecção pelo HPV até o desenvolvimento de lesões intraepiteliais anais e destas ao carcinoma invasivo ainda não esteja completamente confirmada, é considerada análoga ao que acontece no colo uterino. Em recente revisão sistemática foi evidenciado que os tipos de HPV cervical e anal são correlacionados, com uma prevalência de 44% de HPV 16 na citologia anal de pacientes com HPV 16 na citologia cervical, pacientes que apresentavam HSIL cervical tiveram uma prevalência de 22% de HSIL anal e pacientes com CEC cervical apresentaram uma prevalência de 17% de HSIL anal (LIN *et al.*, 2019). Uma metanálise que avaliou fatores de risco clássicos com o desenvolvimento de CEC anal, evidenciou que pacientes com câncer cervical têm nove vezes mais chances de desenvolver câncer anal (CLIFFORD *et al.*, 2021).

Desta forma esperava-se que as lesões cervicais e anais encontradas nas pacientes deste estudo pudessem ser as mesmas ou em graus evolutivos sequenciais, o que não foi observado. Neste contexto, podemos levantar a hipótese que diferentes fatores contribuam para o desenvolvimento da resposta celular ao vírus.

O motivo que fez gerar o presente estudo foi o diagnóstico de câncer anal invasivo em quatro pacientes com lúpus eritematoso sistêmico acompanhadas regularmente no ambulatório de lúpus do HUPE/UERJ. Durante o desenvolvimento deste estudo, foram identificadas outras três, sendo uma delas acompanhada pelo ambulatório de lúpus da Universidade Federal Fluminense (UFF). Das 7 pacientes, 4 vieram a óbito em decorrência da neoplasia. Anualmente, a incidência do câncer anal é de 1 a 2 casos a cada 100.000 habitantes, entre homens e mulheres (CLIFFORD *et al.*, 2021). No entanto, apenas no ambulatório de lúpus do HUPE/UERJ, onde são acompanhadas 1.222 mulheres, foram evidenciados 6 casos. A taxa de mortalidade do câncer anal em 5 anos é de aproximadamente 32% (HOWLADER *et al.*, 2021) na população geral. No entanto, esta taxa foi de 57,1% entre as 7 pacientes diagnosticada com a neoplasia.

Apesar de poucos, estudos evidenciaram aumento na incidência de câncer anal em relação à população geral (CLIFFORD *et al.*, 2021; DEY; KENU; ISENBERG, 2013; DREYER *et al.*, 2011). Clifford *et al.* mostrou em metanálise um aumento de dez vezes o risco de pacientes com lúpus desenvolverem CEC anal (95%, CI=5-19). No entanto estes não avaliaram as características gerais dos pacientes como gênero, uso de medicações imunossupressoras e história de alterações citopatológicas cervicais prévias, o que gera dúvidas se pacientes com lúpus apresentam aumento da incidência de câncer anal apenas por apresentarem uma doença autoimune ou a interação de outras variáveis é que têm causado relevante aumento da prevalência do câncer anal.

Todas as pacientes do presente estudo foram encaminhadas para o serviço de ginecologia por não haver uma rotina de rastreio e acompanhamento de lesões intraepiteliais anais em nosso hospital. Desta forma, as pacientes identificadas com citologias anais positivas estão sendo acompanhadas pessoalmente pela autora desta dissertação junto com ginecologistas colaboradoras, uma vez que não é seguro que elas sejam inseridas no sistema de regulação de nosso Estado já que a demora para a chamada em outro serviço pode levar mais de ano e quando assim acontecer as lesões pré-malignas já terem evoluído, perdendo a oportunidade de serem tratadas antes do desenvolvimento do carcinoma anal invasivo.

As pacientes com Citopatologia anal que apresentaram lesões ASC-H serão submetidas a nova coleta em até 3 meses da data da primeira coleta, assim será feito também com as que não foram possíveis fazer diagnóstico devido a insuficiência de material coletado. Pacientes com lesões LSIL serão submetidas a nova citologia anal em até 6 meses e as com lesões ASCUS em até 12 meses. Estes intervalos para a nova coleta da citologia anal foram baseados no que tem sido utilizado para os pacientes com HIV em alguns serviços, pois não há um consenso sobre a frequência de rastreio e de acompanhamento das alterações citopatológicas anais (KOSKAN; BRENNHOFFER; HELITZER, 2019).

Deve-se deixar claro que nenhuma destas pacientes havia sido vacinada contra o HPV até o momento das coletas por dificuldade do acesso a este direito. Mas vale enfatizar que a vacinação não deve invalidar o rastreio citopatológico pois, mesmo que haja a cobertura para os tipos mais comuns de HPV encontrados, elas não cobrem a maioria dos tipos já identificados em citologias cervicais e anais. Mesmo assim, a vacinação ainda é considerada a primeira forma de prevenção e está sendo constantemente incentivada.

Com relação às pacientes que não haviam realizado o exame citopatológico cervical por tempo maior que dois anos e às que já haviam tido a sexarca mas que nunca haviam realizado, foram solicitados os exames citopatológicos cervicais e estão sendo incansavelmente cobrados. As pacientes que foram submetidas à histerectomia, independente do motivo, foram orientadas quanto a necessidade de manter o rastreio citopatológico.

De acordo com os resultados encontrados no presente estudo, está sendo avaliado o custo benefício de começarmos a realizar o rastreio anal de todas as pacientes com lúpus que fazem acompanhamento rotineiro em nosso ambulatório, independentemente do resultado do exame citopatológico cervical, além de incentivar outros serviços que também acompanham pacientes com lúpus a incluir o exame citopatológico anal como rotina para suas pacientes.

CONCLUSÃO

- Houve ocorrência de alterações citopatológicas anais nas pacientes com lúpus e alterações citopatológicas cervicais, cuja frequência foi de 56,25%;
- Dos citopatologias anais encontradas, 44,4% foram LSIL, 33,3% foram ASC-H e 22,2% foram ASCUS;
- Foi identificado que as alterações citopatológicas anais não foram as mesmas encontradas nas alterações citopatológicas cervicais, sugerindo um desenvolvimento independente do que acontece no colo uterino;
- Todas as pacientes apresentavam pelo menos 2 fatores de risco clássico para câncer cervical, câncer anal e para o HPV, no entanto não houve associação significativa entre as variáveis em estudo com a citologia anal positiva;
- Não foi possível correlacionar a presença de alterações citopatológicas anais positivas com o uso de imunossupressores e glicocorticóides;

Considerações finais

O estudo em questão evidenciou que houve ocorrência de lesões citopatológicas anais em pacientes com lúpus e alterações citopatológicas cervicais. Este foi o primeiro da literatura, logo apresenta várias lacunas e gera novas dúvidas sobre este assunto. No entanto, observando a presença de alterações citopatológicas anais e do câncer anal invasivo, onde a taxa de mortalidade foi maior do que a esperada para a população geral, medidas de rastreio urgem neste grupo de risco.

O seguimento deste estudo será a realização de uma pesquisa com uma série de casos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico que desenvolveram câncer anal, com revisão sistemática e metanálise, a qual já se encontra próxima dos resultados finais. Também está em andamento um novo estudo avaliando os principais tipos de HPV encontrados nas citologias anais e cervicais das pacientes incluídas nesta dissertação.

Em suma, por ser um estudo pioneiro são inúmeras as dúvidas que necessitam ser sanadas e um longo caminho está sendo trilhado para chegar a estas respostas.

REFERÊNCIAS

- ADAMICHO, C. *et al.* In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 79, n. 2, p. 232–241, fev. 2020.
- ALBUQUERQUE, A. Cytology in Anal Cancer Screening: Practical Review for Clinicians. *Acta Cytologica*, [S. l.], v. 64, n. 4, p. 281–287, 2020.
- ALBUQUERQUE, A. *et al.* Performance of Anal Cytology Compared With High-Resolution Anoscopy and Histology in Women With Lower Anogenital Tract Neoplasia. *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], v. 67, n. 8, p. 1262–1268, 28 set. 2018.
- BERNATSKY, S *et al.* The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythaematosus: a case-cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 67, n. 1, p. 74–79, 1 jan. 2008.
- BERNATSKY, Sasha *et al.* Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *Journal of Autoimmunity*, [S. l.], v. 42, p. 130–135, maio 2013.
- BERRY, J. M. *et al.* Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *International Journal of Cancer*, [S. l.], v. 134, n. 5, p. 1147–1155, 1 mar. 2014.
- BERTSIAS, G. K.; SALMON, J. E.; BOUMPAS, D. T. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 69, n. 9, p. 1603–1611, 1 set. 2010.
- BOUMPAS, D. T.; BERTSIAS, G. K.; FANOURIAKIS, A. 2008–2018: a decade of recommendations for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 77, n. 11, p. 1547–1548, nov. 2018.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.
- BREGAR, A. J. *et al.* Anal and Cervical High-Risk Human Papillomavirus Genotyping in Women With and Without Genital Neoplasia: *Journal of Lower Genital Tract Disease*, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 115–119, abr. 2018.
- BURD, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 1–17, jan. 2003.
- CASTANON, A.; SASIENI, P. Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20–24 years in England a cause for concern? *Preventive Medicine*, [S. l.], v. 107, p. 21–28, fev. 2018.

- CLIFFORD, G. M. *et al.* A meta- analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *International Journal of Cancer*, [S. l.], v. 148, n. 1, p. 38–47, 1 jan. 2021.
- DALING, J. R. *et al.* Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*, [S. l.], v. 101, n. 2, p. 270–280, 15 jul. 2004.
- DANZA, A.; RUIZ-IRASTORZA, G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*, [S. l.], v. 22, n. 12, p. 1286–1294, out. 2013.
- DARRAGH, T. M. *et al.* The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, [S. l.], v. 136, n. 10, p. 1266–1297, 1 out. 2012.
- DE MARTEL, C. *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*, [S. l.], v. 141, n. 4, p. 664–670, 15 2017.
- DENNY, L. *et al.* Cervical Cancer. In: GELBAND, H. *et al.* (org.). *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343648/>. Acesso em: 14 nov. 2021.
- DEY, D.; KENU, E.; ISENBERG, D. Cancer complicating systemic lupus erythematosus – a dichotomy emerging from a nested case-control study. *Lupus*, [S. l.], v. 22, n. 9, p. 919–927, ago. 2013.
- DONÀ, M. G. *et al.* Prevalence, genotype diversity and determinants of anal HPV infection in HIV-uninfected men having sex with men. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, [S. l.], v. 54, n. 2, p. 185–189, jun. 2012.
- DREYER, L. *et al.* High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: A long-term followup study in a Danish cohort: Cancer in SLE. *Arthritis & Rheumatism*, [S. l.], v. 63, n. 10, p. 3032–3037, out. 2011.
- FANOURIAKIS, A. *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 78, n. 6, p. 736–745, jun. 2019.
- FANOURIAKIS, A. *et al.* Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 80, n. 1, p. 14–25, jan. 2021.
- FRANCO, E. L. *et al.* Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. *The Journal of Infectious Diseases*, [S. l.], v. 180, n. 5, p. 1415–1423, 1999.
- GALINDO, M.; MATEO, I.; PABLOS, J. L. Multiple avascular necrosis of bone and polyarticular septic arthritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 72–76, jan. 2005.

GERGIANAKI, I.; BERTSIAS, G. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Frontiers in Medicine*, [S. l.], v. 5, p. 161, 29 maio 2018.

GHADERI, A. CTLA4 Gene Variants in Autoimmunity and Cancer: a Comparative Review. [S. l.], p. 23, 2011.

GOLDBLATT, F. *et al.* Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus*, [S. l.], v. 18, n. 8, p. 682–689, jul. 2009.

GONÇALVES, J. C. N. *et al.* Accuracy of Anal Cytology for Diagnostic of Precursor Lesions of Anal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Diseases of the Colon & Rectum*, [S. l.], v. 62, n. 1, p. 112–120, jan. 2019.

GRINSZTEJN, B. *et al.* Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *International Journal of Infectious Diseases*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 72–80, jan. 2009.

HEMMINKI, K. *et al.* Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. *Annals of Oncology*, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 927–933, abr. 2012.

HIDALGO-TENORIO, C. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 431–437, 1 abr. 2004.

HOLOWATY, P.; ROHAN, T.; TO, T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. *Journal of the National Cancer Institute*, [S. l.], v. 91, n. 3, p. 7, 1999.

HOWLADER, N. *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. 15 abr. 2021. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>. Acesso em: 7 jun. 2021.

INCA. Estimativa 2020. 5 jun. 2019. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>. Acesso em: 5 out. 2021.

ISLAMI, F. *et al.* International trends in anal cancer incidence rates. *International Journal of Epidemiology*, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 924–938, 01 2017.

JEE, B. *et al.* Immunology of HPV-mediated cervical cancer: current understanding. *International Reviews of Immunology*, [S. l.], v. 40, n. 5, p. 359–378, 3 set. 2021.

JESUS, D. *et al.* Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 78, n. 3, p. 365–371, mar. 2019.

JOHNSON, L. G. *et al.* Anal cancer incidence and survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results experience, 1973-2000. *Cancer*, [S. l.], v. 101, n. 2, p. 281–288, 15 jul. 2004.

KIM, S. C. *et al.* Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 74, n. 7, p. 1360–1367, jul. 2015.

- KINLEN, L. J. Malignancy in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, [S. l.], v. 5, p. 363–371, abr. 1992.
- KLUMB, E. *et al.* Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*, [S. l.], v. 19, n. 13, p. 1485–1491, nov. 2010.
- KLUMB, E. M. *et al.* Is Higher Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Lupus Due to Immunosuppression? *Journal of Clinical Rheumatology*, [S. l.], v. 16, n. 4, p. 5, 2010.
- KOSKAN, A. M.; BRENNHOFER, S. A.; HELITZER, D. L. Screening for anal cancer precursors among patients living with HIV in the absence of national guidelines: practitioners' perspectives. *Cancer Causes & Control*, [S. l.], v. 30, n. 9, p. 989–996, set. 2019.
- LADOUCEUR, A. *et al.* Malignancies in systemic lupus erythematosus: an update. *Current Opinion in Rheumatology*, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 678–681, nov. 2019.
- LAMMÉ, J. *et al.* Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. *Obstetrics and Gynecology*, [S. l.], v. 124, n. 2 Pt 1, p. 242–248, ago. 2014.
- LIN, C. *et al.* Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 880–891, 2019.
- MARNACH, M. L. *et al.* Retrospective 15-Year Review of Anal Cytology Screening in Women at Mayo Clinic Rochester, Minnesota. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 238–242, jul. 2020.
- MCGOVERN, J.; FULLER, C.; BURRIS, K. Anal cancer screening and prevention: A review for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, [S. l.], , p. jdv.17263, 2 abr. 2021.
- MELNIKOW, J. *et al.* Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, [S. l.], v. 320, n. 7, p. 687, 21 ago. 2018.
- MIKDASHI, J.; NIVED, O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Research & Therapy*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 183, dez. 2015.
- MOSCICKI, A.-B. *et al.* Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*, [S. l.], v. 30 Suppl 5, p. F24-33, 20 nov. 2012.
- MURRAY, S. G. *et al.* National Lupus Hospitalization Trends Reveal Rising Rates of Herpes Zoster and Declines in Pneumocystis Pneumonia. *PLOS ONE*, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e0144918, 5 jan. 2016.

NASIOUTZIKI, M. *et al.* Cervical, anal and oral HPV detection and HPV type concordance among women referred for colposcopy. *Infectious Agents and Cancer*, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 22, dez. 2020.

NATH, R. *et al.* High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis & Rheumatism*, [S. l.], v. 57, n. 4, p. 619–625, 15 maio 2007.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. The Pap test and Bethesda 2014: The pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*, [S. l.], v. 123, n. 5, p. 271–281, maio 2015.

NELSON, V. M.; BENSON, A. B. Epidemiology of Anal Canal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 9–15, jan. 2017.

NOEL, V. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 60, n. 12, p. 1141–1144, 1 dez. 2001.

PALEFSKY, J. M. *et al.* High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS (London, England)*, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 495–503, 26 mar. 1998.

PALEFSKY, Joel M.; RUBIN, M. The Epidemiology of Anal Human Papillomavirus and Related Neoplasia. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 187–200, mar. 2009.

PAPATLA, K. *et al.* Second primary anal and oropharyngeal cancers in cervical cancer survivors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, [S. l.], v. 221, n. 5, p. 478.e1–478.e6, nov. 2019.

PARIKH-PATEL, A. *et al.* Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes & Control*, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 887–894, out. 2008.

PARK, I. J.; CHANG, G. Survival and Operative Outcomes After Salvage Surgery for Recurrent or Persistent Anal Cancer. *Annals of Coloproctology*, [S. l.], v. 36, n. 6, p. 361–373, 31 dez. 2020.

PATEL, H. S.; SILVER, A. R. J.; NORTHOVER, J. M. A. Anal cancer in renal transplant patients. *International Journal of Colorectal Disease*, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 1–5, jan. 2007.

PETRI, M. *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, [S. l.], v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012.

PISETSKY, D. S. EULAR recommendations for disease management: guidance not guidelines. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 76, n. 6, p. 935–938, jun. 2017.

RAMOS-CASALS, M. *et al.* Acute Viral Infections in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Description of 23 Cases and Review of the Literature. *Medicine*, [S. l.], v. 87, n. 6, p. 311–318, nov. 2008.

RODRIGUEZ, A. C. *et al.* Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections. JNCI Journal of the National Cancer Institute, [S. l.], v. 100, n. 7, p. 513–517, 2 abr. 2008.

SAWAYA, G. F.; SMITH-MCCUNE, K.; KUPPERMANN, M. Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. JAMA, [S. l.], v. 321, n. 20, p. 2018, 28 maio 2019.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians, [S. l.], v. 69, n. 1, p. 7–34, jan. 2019.

SIGNORINI, V. *et al.* Review One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. Clinical and Experimental Rheumatology, [S. l.], , p. 10, 2020.

SIMPSON, S. *et al.* Front-to-back & dabbing wiping behaviour post-toilet associated with anal neoplasia & HR-HPV carriage in women with previous HPV-mediated gynaecological neoplasia. Cancer Epidemiology, [S. l.], v. 42, p. 124–132, jun. 2016.

SOLOMON, D. *et al.* Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. [S. l.], , p. 6, 2001.

SONG, L. *et al.* The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Research & Therapy, [S. l.], v. 20, n. 1, dez. 2018. Disponível em: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-018-1760-3>. Acesso em: 31 ago. 2020.

SPITZER, M. Cervical screening adjuncts: Recent advances. American Journal of Obstetrics and Gynecology, [S. l.], v. 179, n. 2, p. 544–556, ago. 1998.

SULTAN, S. M.; IOANNOU, Y.; ISENBERG, D. A. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. Rheumatology, [S. l.], v. 39, n. 10, p. 1147–1152, 1 out. 2000.

SUNESSEN, K. G. *et al.* Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: A nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. International Journal of Cancer, [S. l.], v. 127, n. 3, p. 675–684, 1 fev. 2010.

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, [S. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

TAM, L.-S. *et al.* Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection. Arthritis & Rheumatism, [S. l.], v. 50, n. 11, p. 3619–3625, nov. 2004.

TONG WWY *et al.* Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. HIV Medicine, [S. l.], v. 15, p. 65–76, 2014.

TSELIOS, K *et al.* DISEASE COURSE PATTERNS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. lupus, [S. l.], n. 28, p. 114, 2019.

TSELIOS, Konstantinos *et al.* Impact of the new American College of Cardiology/American Heart Association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic

lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 79, n. 5, p. 612–617, maio 2020.

WALBOOMERS, J. M. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology*, [S. l.], v. 189, n. 1, p. 12–19, set. 1999.

WANG, L. *et al.* Association of CTLA-4 gene polymorphisms with sporadic breast cancer in Chinese Han population. *BMC Cancer*, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 173, dez. 2007.

ZARD, E. *et al.* Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmunity Reviews*, [S. l.], v. 13, n. 7, p. 730–735, jul. 2014.

ZEN, M. *et al.* SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *Journal of Autoimmunity*, [S. l.], v. 112, p. 102502, ago. 2020.

ZEN, Margherita *et al.* Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 74, n. 12, p. 2117–2122, dez. 2015.

ZHANG, M. *et al.* Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a meta analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 6270–6273, 2014.

ZONANA-NACACH, A. *et al.* Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*, [S. l.], v. 10, n. 7, p. 505–510, jul. 2001.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*, [S. l.], v. 384, n. 2, p. 260–265, fev. 2009.

APÊNDICE A – Entrevista de triagem

Nome: _____

Data de Nascimento ____/____/____ Prontuário: _____

Telefone: _____

1. Data do último preventivo ____/____/____ () HUPE () Posto de saúde
() Clínica particular
2. Resultado () Normal () Inflamatório () ASCUS () AGUS
() LSIL () HSIL () Câncer
() Exame insatisfatório - apenas glandular ou escamoso

Fez mas não sabe resultado () porque não foi lido; () porque não foi liberado;

3. Não faz há () > 12m () > 2anos () > 5anos () > 10anos () Nunca
4. Por que não fez?
() Dificuldade de marcação; () Sem médico; () Não foi solicitado; () Não tinha conhecimento sobre o exame; () Histerectomia; () Sem motivação; () Virgem; () Outros;
5. Solicitado (); Trazer resultado ();
6. Já apresentou alteração em preventivo, exceto inflamação, ou verruga, ou necessitou fazer uma cauterização ou tratamento mais prolongado com ginecologista?
() Sim Sabe informar? _____
() Não
- Faz diálise () Sim () Cateter peritoneal () Fístula arteriovenosa
() Não
7. Medicações em uso: () Azatioprina () Ciclofosfamida () Micofenolato () MTX () Prednisona () Hidroxicloroquina () Sulfato Ferroso () Ácido fólico () Vit D () Cálcio
Outros: _____

Rio de Janeiro, ____/____/____

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Estudo CALES - Estudo das alterações citopatológicas cervicais e anais e de Infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico

Nome: _____ Idade: _____

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UEJR) e do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG/UERJ) que visa identificar mulheres com infecção pelo papilomavírus humano (HPV), alterações no colo do útero e canal anal. e avaliar a presença de fatores que podem estar associados.

O referido estudo será conduzido por médicos, professores e alunos dessa universidade e incluirá a realização de questionário com perguntas de caráter pessoal, coleta de material do colo do útero (como realizado no exame preventivo ginecológico) e coleta de material do canal anal para a pesquisa do vírus HPV e de possíveis alterações citopatológicas. Também será feita coleta de sangue (dois tubos com até 10 ml) para realização de exames laboratoriais e estudos moleculares, bioquímicos e imunológicos.

Há a possibilidade de desconforto relacionado à coleta de sangue venoso, ainda que raros e passageiros, como desmaio, possível sangramento do local da punção, hematoma, dor, formação de coágulo sanguíneo ou inflamação no braço onde foi realizada a punção. A coleta do material do colo uterino e do canal anal pode ocasionar desconforto e sangramento.

É importante que você saiba que sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária e que você pode se recusar a participar ou interromper sua participação a qualquer momento, sem que isto venha a causar qualquer prejuízo ao seu tratamento. Participando deste estudo, você também não receberá qualquer ajuda financeira ou tratamento diferenciado, exceto os recomendados, de acordo com a indicação médica e disponibilidades de recursos desta instituição.

As informações obtidas na entrevista e os resultados dos exames poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do HUPE/UERJ e pela equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado, ainda que informações sejam utilizadas para fins educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

Caso seja necessário você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE para esclarecimentos ou informações quanto a validade da pesquisa:

Av. vinte e oito de setembro, 77, térreo - Bairro: Vila Izabel, Rio de Janeiro/RJ - CEP

20551-030 - Tel: (21)2868.8253 - Email: cep-hupe@uerj.br

Qualquer dúvida antes, durante ou após o estudo, que guarde relação com este, também poderá ser esclarecida pelo seu médico assistente.

Médicos responsáveis pelo projeto: Dr. Evandro M. Klumb e Dra Maruska Dib Iamut - tel: 2868 8216

CONSENTIMENTO

Com base nos esclarecimentos que me foram dados acima, declaro que concordei em participar desta pesquisa e entendo que ao fazê-lo não terei nenhum custo diferente dos que já vinha tendo com o meu tratamento, bem como também não terei qualquer custo com os exames que porventura vierem a ser realizados.

Conforme previsto neste projeto, autorizo a utilização do material coletado em estudos futuros desde que sejam mantidos os critérios do projeto atual.

Nome e Assinatura do Participante

Nome e Assinatura do Pesquisador

Testemunha: _____

Rio de Janeiro, ____/____/____

APÊNDICE C – Ficha Clínica

1. Data da Entrevista: ____/____/____

2. Nome: _____

3. Prontuário: _____

4. Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

5. Telefone Residencial/Celular: _____

6. Em que dia, mês e ano a senhora nasceu? ____/____/____

7. Em que local a senhora nasceu? _____

8. Há quantos anos a senhora mora na cidade do Rio de Janeiro? ____ anos

9. Qual é a situação conjugal atual da senhora?

1 ☐ Solteira

4 ☐ Viúva

2 ☐ Casada ou vive com alguém na mesma casa

9 ☐ NS/NR

3 ☐ Separada/Desquitada/Divorciada

10. Qual o seu grau de escolaridade?

1 ☐ nunca estudou formalmente

2 ☐ 1º grau/Ensino fundamental - incompleto

3 ☐ 1º grau/Ensino fundamental - completo

4 ☐ 2º grau/Ensino médio - incompleto

5 ☐ 2º grau/Ensino médio - completo

6 ☐ Superior (3º grau) - incompleto

7 ☐ Superior (3º grau) – completo ou mais

9 ☐ NS/NR

11. Profissão: _____

12. Contando com salário, pensão, aluguel, bico, etc., qual a renda total de sua família por mês? (Soma do rendimento mensal líquido – já com os descontos – de todas as pessoas que contribuem regularmente para as despesas da casa.)

1 ☐ Não tem renda

2 ☐ Pensionista do INSS

3 ☐ Pensão de outras vias.

4 ☐ Aposentada por idade

13 Quanto? R\$ _____

13. No total, quantas pessoas dependem economicamente desta renda familiar?

____ pessoas

99 ☐ NS/NR

14. Avaliação de Nível Social pela ABEP: ____ ; Renda per capita em US\$: ____

15. Na sua opinião, qual é a sua cor ou raça?

1 ☐ Branca

3 ☐ Negra

5 ☐ Amarela

2 ☐ Parda

4 ☐ Indígena

9 ☐ NS/NR

16. Qual a data dos primeiros sintomas do lúpus (ou aproximadamente)?

Mês _____ Ano _____

17. Qual a data do diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico (ou aproximadamente)?

_____/_____/_____

18. Quantos anos a senhora tinha quando iniciou os sintomas do lúpus eritematoso sistêmico? E quando foi diagnosticado?

Idade do início da doença _____ Idade do diagnóstico _____ Delta T início sintomas versus diagnóstico: _____ meses

19. A senhora apresenta ou já apresentou qualquer um desses sinais/sintomas que vou citar?

- | | |
|---|--|
| a. história familiar de doença auto-imune | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| b. lesões na pele compatíveis com lúpus | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| c. fotosensibilidade | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| d. rash malar | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| e. lesões discoides | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| f. úlceras orais | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| g. derrame pleural | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| h. dor pelurítica | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| i. derrame pericárdico | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| j. anemia hemolítica | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| l. púrpura trombocitopênica imunológica | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| m. Leucopenia | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| n. Linfopenia | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |
| o. nefrite | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ NSI |

NO PRONTUÁRIO:

- () Proteinúria > 0,5 g/d (>3+) ☐ () atual; () pregresso
- () Cilindrúria (hemático, granular, tubular ou misto) ☐ () atual; () pregresso.
- () Outras alterações no EAS _____ ☐ () atual; () pregresso.
- () Biópsia: Data ____/____/____ Tipo _____

- | | | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| p. Psicose | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não | 3 ☐ NSI |
| q. Convulsões | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não | 3 ☐ NSI |
| r. Artralgia / artrite | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não | 3 ☐ NSI |

NO PRONTUÁRIO:

s. FAN positivo 1 ☐ Sim 2 ☐ Não

Título: _____ Padrão: _____ Data: ____/____/____

t. Auto anticorpos (anti DNA, anti-SS-ARo, anti-SS-B, anti RNP, anticardiolipinas, anticoagulantes lúpico, anti DNA)

20. A senhora usa ou já usou qualquer um dos medicamentos que vou citar?

- | | | |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| a. AZATIOPRINA | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|

- | | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| b.CICLOFOSFAMIDA | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| c.MICOFENOLATO MOFETIL | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| d.CICLOSPORINA | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| e.METOTREXATO | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| f.RITUXIMABE | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |

21. A senhora usa ou já usou cortisona?

- 1 ☐ Sim. Quando? _____ Motivo? _____
 2 ☐ Não 99 ☐ NS/NR

22. Algum médico já disse que a senhora tem ou teve algumas das doenças que vou citar? Quando?

- | | |
|------------------------------------|---|
| a. sífilis | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| b. gonorréia | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| c. Clamydia/Tricomoniase | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| d. verruga genital/condiloma(HPV) | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| e. herpes | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| f. AIDS | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| g. câncer de intestino/ reto/ ânus | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| h. câncer de mama | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| i. câncer de colo do útero | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| j. câncer de ovário | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| L. câncer de endométrio | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
| m. outro tipo de câncer | 1 ☐ Sim 2 ☐ Não |
- Qual? _____

23. Mencione se alguns de seus familiares (PAIS-1, IRMÃOS-2, FILHOS-3 AVÓS-4, TIOS-5 OU PRIMOS-6) têm ou já tiveram alguma das seguintes doenças (M-materno ou P-paterno).

- | | | |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| a. câncer de mama | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| b. câncer de colo do útero | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| c. câncer de ovário | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| d. câncer de endométrio | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| e. câncer de intestino/ reto/ ânus | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
| f. outro tipo de câncer | 1 ☐ Sim | 2 ☐ Não |
- Qual? _____
- g. Lúpus 1 ☐ Sim 2 ☐ Não

24. A senhora fuma ou fumava cigarros?

- 1 ☐ Não (*passa 28*)
 2 ☐ Sim
 3 ☐ Ex-tabagista Há quantos anos? _____

25. Em média, quantos cigarros a senhora fuma ou fumava por dia?

(1 maço = 20 cigarros)

- ____ Cigarros por dia 99 ☐ NS/NR/Variável

26. Quantos anos a senhora tinha quando começou a fumar cigarros, regularmente, quer dizer, pelo menos 1 cigarro por semana, mesmo que já tenha parado?

- ____ anos 99 ☐ NS/NR

27. Quantos anos a senhora tinha quando parou de fumar cigarros?

- ____ anos 99 ☐ NS/NR

28. A senhora ingere ou já ingeriu bebidas alcoólicas?1 ☐ Sim 3 ☐ Parou – Há quanto tempo?2 ☐ Não (passe para 33) 99 ☐ NS/NR**29. Quantos anos a senhora tinha quando iniciou a ingesta de bebidas alcoólicas?** anos 99 ☐ NS/NR**30. Qual o tipo de bebida alcoólica que a senhora costuma ou costumava consumir?**1 ☐ fermentada 2 ☐ destilada**31. Em média, quanto você consome ou consumia de bebida alcoólica por dia e por semana?**1 por dia 2 por semana 99 ☐ NS/NR/Variável**32. Quantos anos a senhora tinha quando parou de ingerir bebidas alcoólicas?** anos 99 ☐ NS/NR**33. No último mês (últimas quatro semanas), aproximadamente, em quantos dias, por semana ou por mês, a senhora consumiu bebida alcoólica?**1 Dias por semanas 2 Dias por mês 99 ☐ NS/NR**34. Com que idade a senhora ficou menstruada pela primeira vez?** anos 99 ☐ NS/NR**35. A senhora já parou de menstruar?**1 ☐ Sim com que idade? anos meses2 ☐ Não (*passe 31*) 99 ☐ NS/NR**36. Qual a causa da parada de sua menstruação?**1 ☐ Parou de forma natural 3 ☐ anexectomia 99 ☐ NS/NR2 ☐ HTA 4 ☐ medicação**37. Sexarca: anos ☐ Virgem****38. Em relação à atividade sexual, responda:**1 ☐ Tem atualmente2 ☐ Não faz mais Há quantos anos Motivo: **39. Desde que a senhora teve a sua primeira relação sexual, quantos parceiros a senhora teve? E no último ano?**Nº de Parceiros total: Nº de parceiros no último ano: **40. A senhora utiliza regularmente camisinha durante a relação sexual?**1 ☐ Sim 25% ☐ 50% ☐ 75% ☐ 100% ☐2 ☐ Não

41. A senhora já teve relação sexual anal?1 ☐ Sim 2 ☐ Não**42. Fez uso de preservativos durante a relação sexual anal?**1 ☐ Sim 25% ☐ 50% ☐ 75% ☐ 100% ☐2 ☐ Não**43. Desde que a senhora teve a sua primeira relação sexual anal, quantos parceiros a senhora teve? E no último ano?**

Nº de Parceiros total: _____

Nº de parceiros no último ano: _____

44. A senhora já teve condiloma anal?1 ☐ Sim Quando? 2 ☐ Não 99 ☐ NS/NR**45. A senhora já teve alguma outra alteração anal (dor, sangramento, feridas, etc.)**1 ☐ Sim Quando? 2 ☐ Não 99 ☐ NS/NR

O que? _____

46. A senhora tem/teve relação sexual oral?1 ☐ Sim 2 ☐ Não 9 ☐ NS/NR**47. Fez uso de preservativos durante a relação sexual oral?**1 ☐ Sim 25% ☐ 50% ☐ 75% ☐ 100% ☐2 ☐ Não**48. A senhora faz uso de outras formas de método contraceptivos? Há quanto tempo?**1 ☐ Sim ACO ☐ DIU ☐ 2 ☐ Não

Outros: _____ tempo de uso: _____

49. Quantas vezes a senhora ficou grávida?1 ☐ ☐ ☐ vezes 2 ☐ Gest zero 99 ☐ NS/NR**50. Quantos partos a senhora teve? ☐ ☐ ☐ partos**☐ Cesarianas Partos normais ☐ ☐ ☐**51. Alguma complicação durante a gestação ou durante o parto?**1 ☐ Sim 2 ☐ Não 99 ☐ NS/NR

Qual? _____

52. A senhora já abortou ou perdeu bebê?1 ☐ Sim, quantas vezes? ☐ ☐ ☐Espontâneo ☐ Induzido ☐2 ☐ Não 99 ☐ NS/NR

53. A senhora, alguma vez, fez exame preventivo?1 ☐ Sim 99 ☐ NS/NR (*passa 35*)2 ☐ NÃO MOTIVO: _____3 ☐ *Sim, MAS NÃO FAÇO MAIS. MOTIVO:* _____**54. A senhora sabe por que tem que fazer o preventivo (resposta aceitável)?**1 ☐ Sim 3 ☐ Parcialmente2 ☐ Não sabe**55. Em relação aos seus últimos exames preventivos quando, onde foram realizados e quais foram os resultados?**

____ / ____ / ____ Local : _____ - resultado: INF []

____ / ____ / ____ Local : _____ - resultado: INF []

____ / ____ / ____ Local : _____ - resultado: INF []

____ / ____ / ____ Local : _____ - resultado: INF []

56. Motivo de não ter feito se tempo for superior a 3 anos:1 ☐ não foi solicitado 2 ☐ sem médico/enfermagem no posto3 ☐ não sabia da necessidade/tempo de intervalo4 ☐ dificuldade de marcação 5 ☐ sem motivação

Outros: _____

57. A senhora realizou alguma tratamento ou já teve algum exame preventivo alterado?1 ☐ Sim Qual? 2 ☐ Não 99 ☐ NS/NR

Qual? _____

58. Outras comorbidades1 ☐ NÃO 2 ☐ HAS 3 ☐ OUTRAS 99 ☐ NS/NR

Qual? _____

59. Diálise 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 99 ☐ NS/NR

Tipo: _____

60. Transplante 1 ☐ Sim 2 ☐ Não**61. Medicações em uso atualmente:**

COLETA

DATA ____/____/____

Nome: _____

Prontuário: _____ DN ____/____/____

1. Termo de consentimento ()
2. Ficha clínica ()

4. CERVICALEctoscopia: S/A () alterado ()

Citologia: 1|__| Sim 2|__| Não

Lâmina: _____ Resultado: _____

Conduta: _____

5. ANALEctoscopia: S/A () alterado ()

Citologia: 1|__| sim 2|__| não

Lâmina: _____ Resultado: _____

Conduta: _____

ANEXO A – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: PROJETO CALES - Associação entre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer de colo uterino

Pesquisador: Evandro Mendes Klumb

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 60117316.3.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Faculdade de Ciências Médicas

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.813.998

Apresentação do Projeto:

Neste estudo serão avaliadas 172 pacientes com LES (critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia) acompanhadas na UERJ com seleção em caráter sequencial e mulheres sem LES, que tenham agendado exame colpocitológico de rotina no ambulatório de ginecologia do HUPE-UERJ ou da Policlínica Piquet Carneiro-UERJ (grupo controle). Todas as mulheres incluídas neste estudo, serão previamente esclarecidas quanto aos objetivos desse projeto e após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do HUPE-UERJ (protocolo nº 1153-CEP-HUPE – CAAE: 0028.0.228.000-05), responderão a questionário semi-estruturado quanto a aspectos da doença de base, incluindo o uso de agentes citostáticos e aspectos sócio-demográficos, bem como aos relacionados à presença de fatores de risco para o câncer cervical. A avaliação citopatológica cervical será realizada de forma cega por patologista experiente e a pesquisa do Papiloma vírus humano, será realizada por método de reação em cadeia da polimerase (PCR). A análise estatística será descritiva, incluindo

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

métodos paramétricos e não paramétricos. As variáveis intra-grupo submetidas a análise uni e multivariada modeladas por regressão logística para os desfechos definidos como a presença de alterações citopatológicas e presença do vírus HPV no material cervical independentemente. As pacientes incluídas na fase inicial serão reavaliadas com os mesmos procedimentos de forma prospectiva com o objetivo de identificar a persistência das lesões ou desenvolvimento de novas bem como de infecção pelo vírus HPV. Na segunda fase de coleta, longitudinal, também serão coletadas amostras da região anal e da cavidade oral, usando escovinha e espátula de forma não invasiva com o objetivo de pesquisa de alterações citopatológicas e infecção pelo HPV nessas regiões.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a frequência de alterações citopatológicas cervicais, de canal anal e de cavidade oral pré-malignas e malignas e de infecção pelo papilomavirus humano em mulheres com LES.

Objetivo Secundário:

Estabelecer a correlação entre:

2.2.1. O uso de agentes imunossupressores e corticosteróides e a prevalência das alterações citopatológicas em pesquisa em mulheres com LES.

2.2.2. O uso de agentes imunossupressores e corticosteróides e a prevalência da infecção cervical pelo HPV em mulheres com LES.

2.2.3. A presença de alterações citopatológicas e os fatores de risco clássicos para câncer cervical, de canal anal e de cavidade oral em mulheres com LES.

2.2.4. A infecção cervical pelo HPV e os fatores de risco clássicos para câncer cervical em mulheres com LES.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

Riscos: Os associados à coleta convencional de sangue através de venopunção e da coleta de material para citopatologia cervical, anal e da cavidade oral.

Benefícios: identificação de lesões assintomáticas em pacientes de maior risco de desenvolvê-las.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune que determina lesões inflamatórias

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

em diversos órgãos e está associada a infecções por distúrbios imunológicos primários e/ou secundários. Apesar da sobrevida a longo prazo ser atualmente a regra, o aumento da frequência de complicações cardiovasculares e neoplásicas nesses pacientes passou a ser um desafio para o reumatologista. Estudos prévios observaram uma alta incidência de displasia cervical em pacientes com LES, contudo muitos poucos abordaram especificamente o papiloma vírus humano (HPV), agente etiológico do câncer cervical e de outros sítios como canal anal e cavidade oral. Considerando que a infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) de maior prevalência no mundo, e que ela está diretamente associada ao câncer cervical (segunda neoplasia mais prevalente em mulheres), canal anal e cavidade oral dentre outros, este estudo foi desenhado com o objetivo de identificar a frequência do HPV e de alterações citopatológicas cervicais, de canal anal e de cavidade oral em mulheres com LES e sem LES (grupo controle), incluindo a análise dos fatores de risco clássicos e o uso de imunossupressores (IM).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos enviados a este Comitê estão dentro das boas práticas em pesquisa e apresentando todas as informações necessárias para apreciação ética. Porém se faz necessário as seguintes alterações no TCLE descrita em recomendações, sem a necessidade de enviar ao CEP para apreciação.

Recomendações:

fazer as seguintes alterações pontuais no TCLE para melhor entendimento Ético, de acordo com a Resolução 446/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS:

- Dados pessoais do sujeito da pesquisa como: n° de identidade; endereço; telefones; etc. se precisar obter essas informações faça em um formulário separado;
- Mesmo sendo procedimentos rotina para os pacientes, por se tratar de uma pesquisa, se faz necessário descrever possíveis riscos em decorrência da entrada do participante na pesquisa, como exemplo: Coleta de Sangue (possível sangramento do local da punção, hematoma, dor, formação de coágulo sanguíneo ou infecção local e inflamação no braço onde a punção foi realizada) -realizar o mesmo para os outros procedimentos;

- Acrescentar o seguinte parágrafo: Contado do Comitê de Ética em Pesquisa - Caso seja

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

necessário você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE para esclarecimentos ou informações quanto a validade da pesquisa: Av. 28 de setembro, 77 térreo Vila Isabel – CEP 20551-030 - Tel: 21-2868.8253 – Email: cep-hupe@uerj.br.;

-- Os campos de assinatura devem seguir o seguinte padrão:

_____	_____	____/____/____
Nome do Participante	Assinatura do Participante	Data
_____	_____	____/____/____
Nome do Pesquisador	Assinatura do Pesquisador	Data

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entroncamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_789948.pdf	13/09/2016 08:52:56		Aceito
Parecer Anterior	CEP_projeto_CALES_aprovado_SISNEP.pdf	13/09/2016 08:49:54	Evandro Mendes Klumb	Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

Outros	VINCULO_PESQUISADOR_PPL.pdf	13/09/2016 08:45:09	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_SET_2016.pdf	13/09/2016 07:05:18	Evandro Mendes Klumb	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SET_2016.docx	09/09/2016 19:34:21	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CALES_PROJETO_LINHA_DE_PESQUISA.doc	09/09/2016 19:33:33	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Outros	SISNEP_PROJETO_ORIGINAL.jpg	09/09/2016 18:19:21	Evandro Mendes Klumb	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Novembro de 2016

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO B- Comprovação de submissão do 1º artigo científico

Journal of Lower Genital Tract Disease

ANAL CANCER AFTER HIGH-GRADE CERVICAL DYSPLASIA IN PATIENTS WITH LUPUS: A PREVENTABLE CONDITION

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	ANAL CANCER AFTER HIGH-GRADE CERVICAL DYSPLASIA IN PATIENTS WITH LUPUS: A PREVENTABLE CONDITION
Article Type:	Case Report
Keywords:	Anal Cancer; Anal Canal Carcinoma; Squamous Cell Carcinoma; Systemic Lupus Erythematosus; Lupus; Human Papillomavirus
Corresponding Author:	Maruska dib lamut, M.D Universidade do Estado do Rio de Janeiro Rio de Janeiro, RJ BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Maruska dib lamut, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Maruska dib lamut, M.D
	Marcela Ignacchiti Lacerda, MD
	Mário Araújo Junior, PhD
	Evandro Mendes Klumb, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL

Cover letter

December 06, 2021

David Foster, MD, MPH

Editor-in-Chief

Journal of Lower Genital Tract Disease

Dear Dr. Foster:

The attached manuscript, “Anal cancer after high-grade cervical dysplasia in patients with lupus: A preventable condition” is a case report involving a patient with lupus who was treated with immunosuppressants, had a history of high-risk cervical intraepithelial neoplasia, and later developed anal cancer. Some years after treatment for cervical dysplasia, the patient developed anal symptoms and was referred to the coloproctology service, where she was diagnosed with advanced-stage anal squamous cell carcinoma.

Similar to cervical cancer, human papillomavirus infection is a main risk factors for anal squamous cell carcinoma. In both cancers, the risk is greater in patients undergoing immunosuppressant treatment.

We have encountered several similar cases, and although this cancer can be treated, three of six patients who developed ASCC died due to delayed diagnosis.

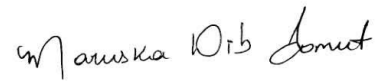
Based on this case report, we seek to convince rheumatologists, gynecologists, and coloproctologists that anal cytopathological changes should be tracked in patients with lupus, especially if there is a history of cervical changes, to prevent invasive cancer.

This case report was approved by the Ethics and Research Committee of the Pedro Ernesto University Hospital/Rio de Janeiro State University. Written informed consent was obtained from the patient. All authors have approved the manuscript and agree with its submission.

Because of our intention to publish this manuscript in the *Journal of Lower Genital Tract Disease*, it has not been published elsewhere and is not under consideration by another journal.

I, Maruska Dib Iamut, as author and correspondent affirm that this manuscript has been treated with transparency and honesty, and no important information has been omitted. Please let me know if you have any questions or need for more information.

Thank you in advance for your consideration

A handwritten signature in black ink, reading "Maruska Dib Iamut". The signature is written in a cursive, flowing style.

Maruska Dib Iamut

mdiamut@gmail.com

Department of Rheumatology

Rio de Janeiro State University/UERJ

Checklist

CHECKLIST

The corresponding author must complete the checklist for journal submission and submit it with the manuscript:

Author's Checklist

- I read the Journal of Lower Genital Tract Disease Instruction to Authors and made certain that my submission complies with all relevant instructions
- Cover Letter included, and in compliance with instructions
- Manuscript included; has minimum elements of Title page, Précis, Abstract (if original research), Key words, Body of the Text, Disclosure statements, & References
- If human and nonhuman investigation/experimentation was conducted, manuscript and cover letter states that the appropriate institutional review body granted approval before the study began. For human research, manuscript and cover letter state that signed patient consents were obtained and maintained by the investigators. The type of nonhuman subjects must be stated in the title, abstract, key words, and Methods section of the report.
- If a case report or image of a patient is submitted, the cover letter states that signed informed consent was obtained from the patient, and the document is maintained by the author.
- If applicable, Role of the Funding Source, List of Abbreviations and Acronyms, and Permissions included and in compliance
- If applicable, Tables, Figures, Artwork, Photographs & Illustrations, Legends and Supplementary Data and Digital Content included and are in compliance, and submitted as individual items (separate from manuscript)
- Authorship statement, financial disclosures, conflict of interest, author's agreement form, copyright transfer, and permission statements accompany the manuscript, filled out by ALL authors listed on the manuscript.

<http://edmgr.ovid.com/jlgtd/accounts/copyrightTransfer.pdf>

<http://edmgr.ovid.com/jlgtd/accounts/DisclosureForm.pdf>

Signature

Mariuska D. J. J. J.

December 06, 2021

Date

Manuscript

1 **ANAL CANCER AFTER HIGH-GRADE CERVICAL DYSPLASIA IN**
 2 **PATIENTS WITH LUPUS: A PREVENTABLE CONDITION**

3 **RUNNING TITLE:** Anal cancer in patients with lupus

4 Maruska Dib Iamut, MD¹; Marcela Ignacchiti Lacerda, MD¹; Mário Araújo Junior, PhD²;
 5 Evandro Mendes Klumb, PhD¹

6 ¹Department of Rheumatology, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil

7 ²Department of Pathology, National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil

8 **FUNDING:** No funding was received for this research.

9 **CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare that there are no conflicts of interest.

10 **WORD COUNTS:** Précis, 24 words; Text, 711 words

11 **IRB STATUS:** This case report was approved by the Ethics and Research Committee of
 12 the Pedro Ernesto University Hospital/Rio de Janeiro State University. Written informed
 13 consent was obtained from the patient.

14 **CORRESPONDING AUTHOR:**

15 Maruska Dib Iamut

16 Rua das Laranjeiras, 280 – 304, 22240-003, Rio de Janeiro /RJ - Brazil

17 Telephone number: +55 21 98068-7771

18 Email: mdiamut@gmail.com

44 INTRODUCTION

45 Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) show a higher incidence of
 46 malignancies than the general population, with hematological malignancies being the
 47 most frequent.¹ Moreover, the prevalence of cervical human papillomavirus (HPV)
 48 infection is tripled in patients with SLE²; thus, there is an increased risk of HPV-
 49 associated neoplasia, such as vulvar, vaginal, and cervical cancer.³ Cervical high-grade
 50 squamous intraepithelial lesions (HSIL) are nine times more frequent in women with SLE
 51 than in those without,⁴ particularly in low-income countries. However, there are
 52 insufficient data on the frequency of anal cancer among these patients, even though the
 53 pathophysiological mechanisms are similar between anal and cervical cancers.
 54 In the present report, we have described a case of a patient with SLE who was undergoing
 55 immunosuppressive treatment. She developed high-grade cervical intraepithelial
 56 neoplasia. Seven years later, she was diagnosed with advanced-stage anal squamous cell
 57 carcinoma (ASCC), which could have been prevented if there had been a standardized
 58 guideline for anal cancer screening among patients with lupus.

59

60 CASE

61 A 30-year-old white woman presented with a malar rash, polyarthrititis, serositis, pleural
 62 effusion, hemolytic anemia, nephrotic syndrome, and antinuclear antibody positivity
 63 (1:1280, nuclear homogeneous). She was diagnosed with SLE. At the same time, she
 64 presented with antiphospholipid syndrome characterized by fetal loss, mesenteric
 65 thrombosis, positive lupus anticoagulant, and anticardiolipin antibody. She was treated
 66 with methylprednisolone pulse therapy; oral prednisone; immunosuppressive drug
 67 regimens, including intravenous cyclophosphamide (cumulative dose [CD]: 13.8 g),
 68 azathioprine (CD: 5210 g), and mycophenolate mofetil (CD: 360 g); and

hydroxychloroquine to manage recurrent flares with proteinuria and/or dysmorphic hematuria. Routine gynecological examination revealed cervical HSIL. To detect HPV, total desoxyribonucleic acid (DNA) extracted from the cervical cells was subjected to polymerase chain reaction-based assays with two primer sets: MY09/11 and GP05+/06+.² HPV genotyping identified HPV-62 and HPV-83. The patient was treated with curative conization. Seven years later, she presented with anal pain and bleeding; proctological examination showed a small lump around the anus. Histopathological analysis confirmed a diagnosis of advanced-stage ASCC (IIIB-T2N3M0) that was originally based on magnetic resonance staging. Anal cancer was treated with chemotherapy and radiation. The patient showed a complete local response, with no indications for surgery. However, 1 year later, she developed liver metastasis requiring additional treatment with capecitabine. Six years after her last chemotherapy, the patient had no complaints and no new anal or cervical lesions.

82

83 **DISCUSSION**

84 In the general population, anal cancer is rare and accounts for approximately 0.5% of all
85 neoplasms. Approximately 85% of anal cancers are squamous cell carcinoma.⁵ A striking
86 feature of this cancer is its association with HPV, particularly the high-risk types.
87 Specifically, HPV DNA is found in 88.3%–90% ASCC cases, and HPV is assumed to be
88 a necessary etiological factor.⁶

89 Treatment with immunosuppressive agents is the standard of care for lupus nephritis and
90 other severe features of SLE. Continuous use of these agents is one of the most important
91 risk factors associated with a higher frequency of ASCC in patients with SLE.
92 Nonetheless, few studies have investigated both ASCC and SLE, although one recent

meta-analysis reported an anal cancer incidence ratio of 10 per 100,000 person-years (95% confidence interval: 5–19) among patients with lupus.⁷

Although high-risk HPV types 16 and 18 are the most commonly associated with cervical cancer and ASCC,⁶ the present case showed HPV types 62 and 83, which are not classified as high-risk types and are commonly found together.

Screening for anal intraepithelial lesions and anal cancer is imperative in human immunodeficiency virus-positive populations; however, little is known about the cost-benefit of implementing such screening in other populations, such as in patients with autoimmune disease. Given that patients with lupus and severe clinical manifestations may be subjected to therapeutic immunosuppression for long periods, they should be considered a high-risk population for ASCC.

Prevention of anal cancer in high-risk populations is based on the model used for cervical cancer screening; that is, anal cytology is performed. When abnormalities are detected, patients are referred for anal colposcopy, known as high-resolution anoscopy, which allows for biopsy and treatment of premalignant anal canal lesions.⁸

In summary, the present case highlights that patients with SLE, especially those receiving immunosuppressive drugs, should be referred for anal cytology and cervical Pap smears to promptly identify and treat malignant and premalignant lesions and prevent progression to invasive cancer.

112

113 **ACKNOWLEDGEMENTS**

114 We sincerely thank Jacyara Maria Brito Macedo and Amanda Chaves Pinto, from the
115 Biochemistry Department of the State University of Rio de Janeiro, for their collaboration
116 and support for the realization of this manuscript.

117

118 **DISCLOSURE OF INTEREST**

119 The authors declare that there is no conflict of interest

120 **ROLE OF THE FUNDING SOURCE**

121 The authors declare that there was no funding for this research

122 **LIST OF ABBREVIATIONS AND ACRONYMS**

123 SLE: Systemic lupus erythematosus

124 HPV: Human papillomavirus

125 HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesions

126 ASCC: Anal squamous cell carcinoma

127 CD: Cumulative dose

128 DNA: Desoxyribonucleic acid

129

130 **REFERENCES**

131 1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in
132 systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1481-90.

133 2. Klumb E, Pinto A, Jesus G, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV
134 infection? *Lupus* 2010;19(13):1485-91.

135 3. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in
136 systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-
137 analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):270.

138 4. Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high grade cervical squamous
139 intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the
140 literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):730-5.

- 141 5. Nelson VM, Benson AB. Epidemiology of anal canal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*
 142 2017;26(1):9-15.
- 143 6. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA
 144 prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide: HPV in anal
 145 cancers. *Int J Cancer* 2015;136(1):98-107.
- 146 7. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, et al. A meta- analysis of anal cancer incidence
 147 by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer* 2021;148(1):38-
 148 47.
- 149 8. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. *Sex Health* 2012;9(6):580.

ANEXO C – Abstract publicado no Journal of Coloproctology (JCOL)

98

J COLOPROCTOL (RIO J). 2018;38(s1):1-113

Conclusão: Até o momento, não encontrado na literatura associação de SWC com retocolite ulcerativa e câncer colorretal.

<https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.08.209>

P67

CÂNCER DE CANAL ANAL EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS DE COLO DE ÚTERO



Maruska Dib Iamut, Paula Melichar Suassuna, Evandro Mendes Klumb, Fernanda Ribeiro Elias, Marcela Ignacchiti Lacerda Avila, Jacyara Maria Brito Macedo

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) apresentam maior risco de desenvolver câncer, principalmente se estes estiverem imunossuprimidos. Dentre os mais comuns encontram-se os associados a infecções virais, como o HPV, onde os sítios habituais destas neoplasias são o cervical, anogenital e orofaríngeo.

Descrição: Foram identificados 4 casos de neoplasia de canal anal em pacientes acompanhadas regularmente no ambulatório de LES, em uso de imunomoduladores para controle de doença, apresentando histórico de alterações citopatológicas cervicais. R.R.L.S., 50 anos, branca, LES há 25 anos com nefrite proliferativa, em uso de Azatioprina, prednisona e ciclofosfamida. Em 2007, apresentou lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) de colo de útero. Em 2014, foi diagnosticada com câncer anal cloacogênico. M.N.H., 51 anos, negra, LES há 7 anos com nefrite proliferativa, em uso de prednisona, ciclofosfamida e micofenolato mofetil. Apresentou HSIL cervical em 2009 e carcinoma espinocelular (CEC) de canal anal em 2016. V.C., 65 anos, negra, LES há 4 anos, em uso de prednisona e azatioprina, apresentou CEC cervical concomitantemente ao CEC anal em 2016. A.P.R.B., 47 anos, negra, LES há 11 anos com nefrite proliferativa e em tratamento com prednisona, ciclofosfamida e micofenolato mofetil. Foi diagnosticada com CEC de canal anal em 2016 evoluindo a óbito no mesmo ano.

Discussão: O câncer anal soma 1,5% de todos os tumores do tubo digestivo e cerca de 2% das neoplasias colorretais. No entanto, das 1100 pacientes com LES, atendidas no serviço de referência, foram identificados 4 casos, o que representa uma incidência 3,3% maior do que a esperada na população geral.

Conclusão: Muito já é descrito na literatura sobre câncer cervical em pacientes com LES. No entanto, estudos devem ser realizados para avaliar a associação do câncer anal com LES, em uso de agentes imunomoduladores e sua relação com as alterações citopatológicas cervicais.

<https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.08.210>

P68

DEGENERAÇÃO MALIGNA DE ENDOMETRIOMA: RELATO DE CASO DE ABORDAGEM CIRÚRGICA COMPLEXA E GRAVE COMPLICAÇÃO



Lívia Cardoso Reis, Renato Gomes Campanati, Gabriel Braz Garcia, Gabriela Maciel Cordeiro, Bernardo Hanan, Magda Maria Profeta da Luz, Rodrigo Gomes Da Silva

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Os sarcomas de partes moles são tumores raros, de mau prognóstico, que correspondem a 1% de todas as neoplasias em adultos. A localização pélvica é encontrada em 30% dos casos. O presente trabalho relata o caso de uma paciente com achado intraoperatório de massa pélvica considerada irressecável e cujo estudo anatomopatológico foi sugestivo de sarcoma.

Descrição do caso: Paciente do sexo feminino, 55 anos, hipertensa, passado de 03 abordagens cirúrgicas por endometriose, com achado no último procedimento cirúrgico de massa pélvica volumosa, com invasão de sigmoide, reto, bexiga, canal vaginal e vasos ilíacos internos que foi biopsiada e cujo anatomopatológico mostrou-se sugestivo de endometriose, sem possibilidade de excluir sarcoma miofibroelástico inflamatório epiteloide. Após avaliação pré-operatória, estadiamento locoregional e a distância e discussão em equipe multidisciplinar, foi submetida a exenteração pélvica total e ressecção dos vasos ilíacos internos esquerdos e veia ilíaca externa esquerda. No intraoperatório, após a retirada da peça cirúrgica, apresentou PCR intraoperatória por sangramento, sendo optado pelo tamponamento e abreviação do procedimento em controle de danos. Paciente então reabordada 48 h após para revisão de laparostomia sem evidências de sangramentos, quando foi confeccionada colostomia úmida. Realizado estudo imunohistoquímico da peça cirúrgica que foi sugestivo de endometriose embora apresente amplas áreas de lesões infiltrativas com células muito atípicas/epiteloídes associadas a proliferação fibrovascular com infiltrado inflamatório de permeio. Paciente evoluiu bem, está em seguimento ambulatorial sem sinais de lesões residuais.

Discussão: O prognóstico está relacionado a ressecção completa da lesão, grau de diferenciação histológica e a presença de metástases. São baixas as taxas de resposta a quimioterapia convencional, portanto, a ressecção cirúrgica completa é a principal forma de tratamento do sarcoma de partes moles. No caso apresentado, o estudo imunohistoquímico associado a ausência de lesões residuais aos métodos de imagem possibilita seguimento conservador.

Conclusão: Sarcomas de parte mole são lesões com mau prognóstico cuja ressecção completa é o melhor indicador prognóstico dependente de tratamento, o que justifica as grandes ressecções na vigência de suspeita diagnóstica.

<https://doi.org/10.1016/j.jcol.2018.08.211>